

VERÄNDERUNGEN
DER SAUREN, LYSOSOMALEN ENZYME,
DISACCHARIDASEN UND
HISTOLOGIE IN DER DÜNNDARMSCHLEIMHAUT
ZÖLIAKIEKRANKER GEGENÜBER GESUNDEN
KINDERN

Elisabeth Schneider

1480

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

AUS DEM HAUNER'SCHEN KINDERSPITAL
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. K. BETKE

Veränderungen der sauren, lysosomalen Enzyme,
Disaccharidasen und
Histologie in der Dünndarmschleimhaut zöliakie-
kranker gegenüber gesunden Kindern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Elisabeth Schneider
aus Aschaffenburg
München 1980

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.5.80



Danksagung

Herrn Prof.Dr.med. K.Betke, Direktor des Hauner'schen Kinderspitals der Universität München, danke ich herzlichst für die Vergabe der Doktorarbeit, Herrn Dr.med. M.Lentze für seine ständige Betreuung und Unterstützung.

Für die Bereitstellung der Gewebeproben schulde ich Dank Herrn Priv.Do. Dr.med. K.Harms und Frau Dr.med. R.Bertele vom Hauner'schen Kinderspital der Universität München, Herrn Priv.Do. Dr.med. P.Kiefhaber von der Med. Klinik Innenstadt der Universität München und Frau OA Dr.med. D. Leupold vom Department für Kinderheilkunde der Universität Ulm. Herrn Priv.Do. Dr.K.Harms und Frau Dr. R.Bertele danke ich außerdem für die stereomikroskopische Beurteilung der Gewebeproben und Herrn Prof.Dr.med. U.Löhrs vom Pathologischen Institut der Universität München für die histologische Untersuchung der Biopsien.

Danken möchte ich Frau Gorny im Hauner'schen Kinderspital der Universität München für die Messung eines Großteils der Disaccharidasenaktivität.

Ebenfalls zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr.med. W.Sippell vom Hauner'schen Kinderspital der Universität München, Herrn Chefarzt Prof.Dr.med. K.D.Hepp vom Krankenhaus München-Oberföhring und Herrn Prof.Dr.med. K.Überla, Vorstand des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München, für die Bereitstellung der elektronischen Rechner.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549007_0011

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	6
3.	Statistische Ergebnisse	12
4.	Ergebnisse	13
4.1.	Histologie	13
4.2.	Enzyme	18
5.	Diskussion	31
5.1.	Histologie	31
5.2.	Enzyme	35
5.2.1.	Lysosomale Enzyme	35
5.2.2.	Disaccharidasen	48
5.3.	Untersuchung zöliakiekranker Kinder vor und nach Glutenbelastung	55
5.4.	Lambliasis	58
6.	Anhang I: Proteingehalt und Aktivitäten der lysosomalen Enzyme und Disaccharidasen II: Statistische Ergebnisse	59 68
7.	Literaturverzeichnis	73
8.	Zusammenfassung	95
9.	Lebenslauf	97

1. Einleitung

Bei der Zöliakie (Synonyma: Glutenenteropathie, Gliadinintoleranz, einheimische Sprue, idiopathische Steatorrhoe, Herter-Heuber'sche Krankheit) handelt es sich um eine, meist im zweiten Lebenshalbjahr beginnende und lebenslang bestehende Erkrankung. Eine im Getreideeiweiß Gluten enthaltene alkohollösliche Gliadinfraktion, wohl ein Seitenkettensubstituent, führt zur schweren Schädigung der Dünndarmschleimhaut, vorwiegend im Jejunum, diese ihrerseits zur Insuffizienz der Resorption im Dünndarm (2,23,52,61,76,82,108,134,158).

Die für die unbehandelte Zöliakie kennzeichnende Zottenatrophie, die typische Abflachung und Unregelmäßigkeit des Oberflächenepithels und die entzündliche Infiltration der Lamina propria bessern sich unter glutenfreier Diät rasch und verschlechtern sich bei erneuter Glutengabe innerhalb von längstens 2 Jahren (4,21,52,57,79,111,127,151,156,169).

Die spezifische Wirkung des Glutens ist dabei bis heute nicht eindeutig geklärt:

1. Einmal wird vermutet, daß in der Mukosa Zöliakiekranker eine für die Hydrolyse toxischer Glutenpeptide verantwortliche Peptidase fehlt und es dadurch zur Akkumulation toxischer Glutenspaltprodukte kommt (22,33,120,153). Auch die Möglichkeit einer direkten cytotoxischen Wirkung des Glutens auf die Dünndarmschleimhaut wird in Erwägung gezogen (68).
2. Als zweite Möglichkeit diskutiert man eine für die typischen Reaktionsabläufe notwendige genetische Konstellation, bei welcher HLA- und Nicht-HLA-Komplexe

zum Vollbild der Erkrankung beitragen. HLA-Gene scheinen danach für Antigen-Antikörperreaktionen, die Nicht-HLA-Gene für spezielle, mit dem Glutenprotein reagierende Oberflächensubstanzen im Dünndarm verantwortlich zu sein (10,24,49,51,59,112,132,145, 154,155).

Bedingt durch die spezifischen intestinalen Veränderungen, ergeben sich als Kardinalsymptome der Zöliakie die Steatorrhoe, der Pseudoaszites mit flüssigkeitsgefülltem, geblähtem Darm bei schlaffen Bauchdecken, die Resorptionsstörung besonders von Fettsäuren, Kohlenhydraten, Vitaminen und Spurenelementen, die exsudative Enteropathie, gefolgt von Hypalbuminämie und die psychischen Veränderungen, im Sinn von Mißmutigkeit und Antriebsarmut (22,82). Folgen davon sind unter anderem Minderwuchs, trockene, faltenreiche Haut, Rachitis, Mangel an Vit-B-6 oder Eisen (Fe), Störungen der Hämatopoese, Zink- und Kalziumverluste und Zuckerintoleranz (2,3,163). Als Begleiterkrankungen oder Komplikationen schließlich sind zum Beispiel bekannt: die reaktive Hepatitis, die Polymyositis, die Dermatitis herpetiformis, verschiedene Atopien, das maligne Lymphom und andere maligne Erkrankungen, vorwiegend des Gastrointestinalums (45,62,90, 116,156).

Sicher werden sich in Zukunft weitere Krankheiten als mit der Zöliakie vergesellschaftet herausstellen, doch bereits diese Aufzählung verdeutlicht, wie sehr ernst zu nehmen die Erkrankung ist, wie stark die Patienten behandlungs- und kontrollbedürftig sind, wie schwerwiegend die Diagnosestellung ist.

Hier jedoch ergibt sich die Frage nach den Möglichkeiten der Diagnostik, ihrer Aussagekraft und Durchführ-

barkeit. Die Symptome allein sind für eine Ableitung der Diagnose zu unspezifisch und können nur Hinweis sein, wenn alle ähnlichen Krankheitsbilder ausgeschlossen sind (29). Bislang gelten die morphologischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut vor und während glutenfreier und nach neuerlicher glutenhaltiger Kost als einziges, wegweisendes Kriterium (81,143). Abgesehen davon, daß hierfür langwierige, belastende Untersuchungen nötig sind, kann durch sie die Diagnose auch nicht in allen Fällen gesichert werden.

Zum Beispiel gibt es Patientengruppen, bei welchen die pathologischen, morphologischen Veränderungen auch unter glutenfreier Kost irreversibel sind, ist eine nur passagere Gluten-Intoleranz bekannt, können nach Glutenbelastung bis zum Auftreten typischer Schleimhautveränderungen Jahre vergehen (23,45,151).

Die Notwendigkeit einer ungefährlichen und einfach zu handhabenden Untersuchungsmethode mit sicherem Aussagewert ist offensichtlich.

RAWCLIFFE und BAKER zum Beispiel stellten als Screening-Test die intradermale Injektion von Glutenfraktionen vor. Obwohl eine positive Reaktion bei Zöliakiekranken, eine negative bei Gesunden auftrat, erwies sich der Test als unspezifisch, damit unbrauchbar (144). SCOTT versuchte, eine sichere Aussage durch Messung der Gluten-Antikörpertiter im Serum Zöliakiekranker zu erhalten (145), und BÜRGIN-WOLFF fand einen Immunfluoreszenztest für Gliadinantikörper, welcher jedoch nur bei 83% der Kranken eine positive Reaktion zeigte (27). CHALLACOMBE berichtete von erhöhten 5-Hydroxytryptamin-Blutspiegeln und 5-Hydroxyindoleessigsäurespiegeln im Urin, verglichen mit Gesunden, fand außerdem eine signifikant erhöhte Anzahl entero-

chromaffiner Zellen in Biopsien aus dem Duodenum zöliakiekranker Kinder, wobei jedoch die Abflachung der Dünndarmschleimhaut nicht berücksichtigt worden ist (21,30). CREAMER schlug einen Test vor, welcher auf der erhöhten Permeabilität der Mukosa Zöliakiekranker beruht; er verabreichte 5 g Lactulose in 10 ml Flüssigkeit und maß die renale Ausscheidung der Spaltprodukte in Abhängigkeit von der Zeit (35). In letzter Zeit fand auch der durch BARR e.a. vorgeschlagene Atemtest mit stabilen Isotopen Beachtung. Hier kommt es jedoch zu einer relativ hohen Rate falsch negativer Ergebnisse, verursacht vorwiegend durch nicht beeinflussbare äußere Faktoren (17,95). HANEY und ASQUITH stellten als weitere diagnostische Methode den Leukozyten-Migrations-Hemmtest vor. Er beruht auf der antigenbestimmten Bildung spezifischer Faktoren, welche die Zellwanderung in einer Leukozytenfraktion aus peripherem, venösem Blut hindern. Die Untersuchungen zeigten bei behandelter Zöliakie in 80%, bei unbehandelter Zöliakie in nur 37% der Fälle signifikante Hemmfaktorenbildung bei Verwendung von α -Gliadin, verglichen mit einem Normalkollektiv (58).

Ein neuer Weg könnte durch die Ergebnisse von PETERS aufgezeigt worden sein (30,116,118). Dieser fand bei Zöliakiekranken morphologische Veränderungen der Lysosomen, sogenannte "prominent lysosomes", und untersuchte die Organellen daraufhin genauer. Er fand die Aktivität der sauren, lysosomalen Hydrolasen signifikant erhöht, vermutete eine Beteiligung der Lysosomen an der Entstehung des Krankheitsbildes (116,117).

Es schien lohnend, seinen Gedanken aufzugreifen, eine empfindliche fluorimetrische Mikrotestmethode so anzuwenden, daß durch Messung intestinaler, lysosomaler Enzymaktivitäten ein brauchbares Diagnostikum für die

Zöliakie entstehen konnte (98,150,158). Die Möglichkeit der mit einer nur sehr geringen Komplikationsrate behafteten, intestinalen Saugbiopsie war eine wertvolle Ergänzung für unsere Untersuchungen (4,108), welche als Ziel hatten, eine leicht zu handhabende und reproduzierbare Methode aufzuzeigen, um die Diagnose Zöliakie zu erhärten.

2. Material und Methoden

Für diese Arbeit wurden Proteingehalt, saure lyso-somale Enzyme, Alkalische Phosphatase und Disaccharidasen aus Dünndarmbiopsien von insgesamt 104 Kindern und 21 Erwachsenen untersucht.

Es handelte sich bei den Kindern um 52 Knaben und 52 Mädchen im Alter von 3 Monaten bis zu 18 Jahren (durchschnittlich von 4,71 Jahren). Die Indikation zur Biopsie ergab sich aus dem Verdacht auf ein Malabsorptionssyndrom bei ursächlich ungeklärten, rezidivierenden Durchfällen und Erbrechen, Gedeihstörungen, Appetitlosigkeit und Blähungen. In einigen Fällen handelte es sich auch um die Kontrolluntersuchung bei einer bereits früher diagnostizierten Zöliakie, bzw. um den Verdacht auf diese Erkrankung bei bekannter familiärer Belastung. Es konnte eine eigene Gruppe von 15 Kindern in die Untersuchung aufgenommen werden, bei welchen die Diagnose "Zöliakie" bereits 1 1/2 bis 5 Jahre zuvor gestellt worden war, welche seither glutenfreie Diät erhalten hatten und nun zur Kontrolle biopsiert wurden. Diese Kinder wurden anschließend im Durchschnitt 27 Tage lang mit glutenhaltiger Kost (20 g Gliadin/die, Gliadine-Klopfer-Nahrungsmittel GmbH) belastet, darauf erneut biopsiert.

Bei den 21 Erwachsenen ergab sich die Indikation zur Biopsie zumeist aus rezidivierenden Diarrhoen mit Verdacht auf Lactasemangel. In einem Fall lag ein Malabsorptionssyndrom bei chronischer Pankreatitis vor, in einem anderen Sprue bei Zustand nach Cholezystektomie und Ileumresektion. Ferner bestand bei zwei Patienten ein Zustand nach Billroth-II-Operation mit

anschließender Pankreas-Jejunum-Fistelung in einem Fall, bei einem Patienten der Zustand nach Billroth-I-Operation und bei einer Frau Anorexie. Im übrigen handelte es sich um 13 Männer und 8 Frauen zwischen dem 30. und 67. Lebensjahr (im Mittel von 46,33 Jahren).

Die Gewebsentnahme unter Durchleuchtungskontrolle erfolgte bei Kindern mit einer pädiatrischen Watson-Kapsel durch Herrn Priv.Do. Dr. HARMS vom Hauner'schen Kinderspital, bei Erwachsenen mit einer Olympus-Biopsiezange durch Herrn Priv.Do. Dr. KIEFHABER von der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München. Die Patienten hatten zuvor 10 mg Valium i.v. und 10 mg Metoclopramid i.v. als Prämedikation erhalten. Entnahmestort war der Treitz'sche Winkel und seine nächste Nachbarschaft; nur bei zwei Erwachsenen mit M. Whipple stammen die Biopsien vom Übergang des Duodenums ins Jejunum.

Sofort nach der Entnahme wurde eine Hälfte der Gewebeproben in kleinen Gläschen mit 4%iger neutral-gepufferter Formalinlösung fixiert. Es erfolgte zunächst die stereomikroskopische Beurteilung unter einem Zeiss-Mikroskop bei 10- bis 40-facher Vergrößerung und anschließend die histologische Untersuchung im Pathologischen Institut der Universität München. Die zweite Hälfte der Biopsien wurde sogleich in Parafilm gewickelt und, in einem Eppendorf-Röhrchen verschlossen, bei -20°C tiefgefroren. Bei dieser Temperatur ist nach AURICCHIO (12) bzw. NEWCOMER (102) die Disaccharidasenaktivität weitgehend stabil und bei Lagerungszeiten über viele Wochen nicht signifikant verändert (152).

Vor dem Homogenisieren der Biopsien, wenige Tage bis zu drei Wochen nach der Entnahme, wurde zunächst das

Feuchtgewicht der jeweiligen Probe aus der Differenz eines zunächst leeren zum gleichen Eppendorf-Cup mit Schleimhautstück bestimmt. Es ergaben sich Feuchtgewichte zwischen 0,5 und 23,9 mg, durchschnittlich von 4,8 mg; hieraus errechneten sich die angewandten Verdünnungen.

Die beständig bei -4°C gehaltenen Gewebe-Wasser-Gemische wurden in drei Fünf-Sekunden-Abschnitten mit jeweils Fünf-Sekunden-Pausen durch Ultraschall homogenisiert (Sonifier-R-microtyp). Zusätzlich fünf Sekunden waren nur zur Homogenisation weniger, sehr großer Schleimhautstücke notwendig. Die so erhaltenen Homogenisate bildeten die Stammlösungen für die in den darauffolgenden Untersuchungen benötigten Verdünnungen.

Der Proteingehalt wurde nach der Methode von LOWRY (91) gemessen; Rinderalbumin (Fa. Merck) diente dazu als Standard. Die Proteinwerte bildeten den Bezug für die Aktivitätsbestimmungen der Disaccharidasen, die drei bis neun Wochen nach der Biopsieentnahme nach der Methode von DAHLQVIST (38) gemessen wurden.

Substrate waren mit 0,1 molarer Natrium-Maleat-Pufferlösung hergestellte 0,056 molare Lösungen folgender Disaccharidasen: Maltose, Laktose, Isomaltose, Saccharose, Trehalose und Cellobiose. 10 μl dieser Lösungen wurden zu bereits 10 Minuten bei 37°C vor-inkubierten 10 μl Homogenisatverdünnung pipettiert und so die Enzymreaktion gestartet. Nach 60-minütiger Inkubation bei 37°C wurden 300 μl des unten beschriebenen Tris-Glucose-Oxidase-Reagenz hinzugefügt und nochmals 60 Minuten lang bei 37°C inkubiert. Dann erfolgte die Messung der Extinktion am Eppendorf-Photometer bei einer Wellenlänge von 420 nm. Das verwandte Glucose-Oxidase-Reagenz

setzte sich zusammen aus: 2 mg Glucose-Oxidase (Boehringer) 130000; 100 ml 0,5 molarem Tris-HCl-Puffer von pH 7,0; 1 ml Detergenz (aus 2 g Triton-X-100 (Merck) in 8 g 95%igem Äthanol) und aus 0,5 ml Peroxidase-Lösung (aus 10 mg Peroxidase (Boehringer) in 10 ml Aqua bidest). Leerwerte wurden bestimmt aus 10 μ l Enzymlösung + 300 μ l Tris-Glucose-Oxidase-Reagenz + 10 μ l Substrat-Puffer-Lösung sowie aus 20 μ l Aqua bidest + 300 μ l Tris-Glucose-Oxidase-Reagenz. Gleichzeitig wurde eine Eichkurve durch Messung von Standard-Glucose-Verdünnung erstellt, welche 100 μ g, 200 μ g, 300 μ g, 400 μ g und 500 μ g Glucose in 1 ml Wasser enthielten und mit 300 μ l Tris-Glucose-Oxidase-Reagenz 60 Minuten inkubiert waren.

Die Disaccharidaseaktivität wurde definiert als 1 Einheit = Anzahl der hydrolysierten Disaccharidmoleküle in μ moles/min/g Protein.

In früher in unserem Labor durchgeführten Bestimmungen betrugen die Normalwerte für die Disaccharidasen in μ moles/min/g Protein bei Kindern für Maltase 198 ± 69 , Isomaltase 58 ± 19 , Saccharase 78 ± 36 und Lactase 38 ± 18 und die Werte bei Erwachsenen für Maltase 266 ± 70 , Isomaltase 97 ± 30 , Saccharase 87 ± 29 und Lactase 44 ± 22 (87).

Für die Bestimmung der lysosomalen Enzyme α - und β -D-Glucosidase (123,131), α - und β -D-Galactosidase (161, 123,64), N-Acetyl- β -Glucosaminidase (83) und Sauren Phosphatase (117) sowie des Markerenzym für die Bürstensaummembran Alkalische Phosphatase (98) wurden die Homogenisate zunächst 2 Minuten lang bei 12000 U/min in einer Eppendorf-Zentrifuge 3200 zentrifugiert. Durch die anschließende Weiterverwendung des gewonnen Überstandes sollte gewährleistet werden, daß der Bezugs-

punkt der Enzymaktivitäten, die erneut nach der Methode von LOWRY (91) gemessene Proteinmenge in mg/g Frischgewicht, für die folgenden, aus labortechnischen Gründen schlecht nebeneinander durchführbaren Untersuchungen, der gleiche blieb.

Die lysosomalen Enzyme selbst wurden mit einer Standard-Fluoreszenzmethode untersucht. Als Substrat diente dabei mit den entsprechenden Monosacchariden bzw. Phosphaten gekoppeltes 4-Methyl-umbelliferon. Dies war für die

- α -Glucosidase: 2,2 mM 4-Methylumbelliferyl- α -D-Glucopyranoside pure A.R. (Koch-Light, Colnbrook Buchs, England);
- β -Glucosidase: 1,0 mM 4-Methylumbelliferyl- β -D-glucopyranoside p.a. (Serva, Heidelberg, Germany);
- α -Galactosidase: 5,0 mM 4-Methylumbelliferyl- α -D-galactoside 0,5 H₂O/mMole (Sigma, St.Louis, USA);
- β -Galactosidase: 1,2 mM 4-Methylumbelliferyl- β -D-galactoside p.a. (Serva, Heidelberg, Germany);
- N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase:
1,5 mM 4-Methylumbelliferyl-N-Acetyl- β -D-Glucosaminide, nicht unbedingt ohne Wasser (Sigma, St.Louis, USA);
- Saure und Alkalische Phosphatase:
1,0 mM 4-Methyl-umbelliferylphosphat reinst (Serva, Heidelberg, Germany).

Als Inkubationspuffer für die Bestimmung der Alkalischen Phosphatase wurde 0,1 M Borsäure-Natriumborat + 10 mM MgCl₂ vom pH 9,2, für die Messung der N-Acetyl- β -Glucosaminidase 0,1 M Zitronensäure-Kaliumdihydrogen-

phosphat vom pH 4,5 mit einem Zusatz von 100 mg% Rinderalbumin zur Hitzestabilisierung des Enzyms benutzt (20,138). Der Inkubationspuffer für die α - und β -Glucosidase war 0,2 M Essigsäure-Natriumacetat mit pH 4,0; für die übrigen Enzyme wurde 0,1 M Essigsäure-Natriumacetat verwandt, mit einem pH von 4,8 für die α -Galactosidase und von 4,3 für die β -Galactosidase. Für die Saure Phosphatase lag der pH bei 5,0.

Bei allen Bestimmungen wurden 100 μ l entsprechender Homogenisatverdünnung mit 200 μ l Substrat bei 37°C inkubiert. Für die Glucosidasen und Galactosidasen betrug die Inkubationszeit 60 Minuten, für die Glucosaminidase und Phosphatasen 30 Minuten. Danach wurde die Reaktion mit 500 μ l 1 mM Natriumcarbonatpuffer vom pH 10,7 gestoppt und in den Eppendorf-Reaktionsröhrchen bei -4°C gehalten. Die Transmissionsmessung des abgespaltenen 4-Methyl-umbelliferons wurde an einem Zeiss-Spektralphotometer vorgenommen bei einem Exzitationsmaximum von 365 nm und einem Emissionsmaximum von 448 nm.

Die Enzymeinheit entspricht der Anzahl von hydrolysierten 4-Methylumbelliferon-Molekülen: nmoles/min/mg Protein.

Die Standardkurve war durch die Meßwerte von je 100 μ l 25 mM, 12,5 mM und 6,25 mM Standard-4-Methylumbelliferon anstelle des Homogenisats im Testansatz festgelegt.

Leider führte die Kleinheit mancher Gewebeproben dazu, daß aus manchen Biopsien nicht das gesamte Enzymspektrum gemessen werden konnte.

3. Statistische Auswertung

Die statistische Berechnung wurde folgendermaßen durchgeführt: Zunächst wurden die Meßwerte der einzelnen Vergleichskollektive nach der Methode von DAVID (137) auf der 10% Schranke auf ihre Normalverteilung geprüft. Sodann mußte für die normalverteilten Wertegruppen der zweiseitige F-Test (137) zur Varianzanalyse durchgeführt werden, um später den entsprechenden t-Test nach Student für gleiche oder ungleiche Varianz bei nicht verbundenen Stichproben anwenden zu können (137). Nicht normalverteilte, ungepaarte Kollektive wurden nach dem U-Test nach Wilcoxon verglichen, welcher auf dem Vorzeichenrangtest von MAN und WHITNEY basiert (137). Für die Gruppe zöliakiekranker Kinder, welche vor und nach einer gliadinhaltigen Kost untersucht worden waren, wurde nach der Prüfung auf Normalverteilung der t-Test für verbundene Stichproben angewandt (137). Zuletzt erfolgte die zweiseitige Prüfung (2p) auf Signifikanz.

4. Ergebnisse

4.1. Histologie

Die aus den Enzymbestimmungen erhaltenen Werte wurden zunächst verschiedenen histologischen Befunden zugeordnet.

Hier ergaben sich als Gruppen

1. Biopsien mit histologisch normaler Schleimhaut,
2. Biopsien mit entzündlicher Infiltration und
3. Biopsien mit Zottenatrophie.

Diese ließen sich alle in weitere Untergruppen aufteilen.

Als normale Dünndarmschleimhaut galt ein auflichtmikroskopischer Befund mit normal hohem, zartem, vorwiegend blattförmigem, aber auch zungen-, finger- und firstartigem Oberflächenrelief.

Die entsprechende histologische Untersuchung zeigte schmale, schlanke Zotten mit gut ausgebildetem Bürstensaum und ausdifferenziertem, hochzylindrischem Epithel, dessen Zellkerne geordnet in gleicher Höhe liegen. Die Krypten waren hier mit normalem Epithel ausgekleidet und das Verhältnis ihrer Länge zu dem der Zotten betrug 3:1 bis 4:1. In der Lamina propria fand sich keine auffällige Vermehrung von Lymphozyten und Plasmazellen, also keine entzündliche Infiltration.

Dieser Normalgruppe ließen sich Biopsien von 40 Kindern, 17 Jungen und 23 Mädchen im Alter von 4 Monaten bis zu 15 Jahren sowie von 6 Erwachsenen, 3 Männern und 3 Frauen im Alter von 29 bis zu 40 Jahren, zuordnen.

Bei den entzündlich veränderten Gewebeproben ließen sich zwei Untergruppen erkennen: eine mit geringgradiger und eine mit mäßiggradiger, entzündlicher Infiltration. Der stereomikroskopische und histologische Befund war stets unauffällig und wurde als normal beurteilt. Es zeigte sich hier eine geringe, als Steigerung mäßige Infiltration der Lamina propria mit Rundzellen, besonders Plasmazellen, Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten; zum Teil war das Stroma etwas verbreitert.

Die Gruppe setzte sich zusammen aus 32 Kindern im Alter von 4 Monaten bis zu 18 Jahren, insgesamt 16 Knaben und 16 Mädchen, und aus 14 Erwachsenen zwischen 30 und 75 Jahren, 10 Männer und 4 Frauen.

Drei Untergruppen waren bei der Beurteilung der Biopsien mit Zottenatrophie zu erkennen:

Auflichtmikroskopisch zeigte sich bei der partiellen Zottenatrophie ein abgeflachtes, stellenweise blattartiges bis gyriformes Oberflächenrelief mit zum Teil herdförmigen Defekten. Histologisch fanden sich deutlich verkürzte und verbreiterte Zotten, bedeckt von nur stellenweise hochzylindrischem, häufig flachzylindrischem oder kubischem Epithel, mit unregelmäßig angeordneten Zellkernen. Die Krypten waren mäßig- bis mittelgradig verlängert, jedoch von regelrechtem Epithel ausgekleidet, ohne mitotische Aktivitätssteigerung und mit Paneth'schen Körnerzellen an der Basis. Meist bestand zugleich eine mäßige entzündliche Infiltration der Lamina propria.

Ein ähnlicher auflichtmikroskopischer Befund war bei Biopsien mit subtotaler Zottenatrophie zu erheben. Histologisch zeigten sich stellenweise deutlich verkürzte Zotten, zum Teil nur stummelartige Zottenrudi-

mente. Das Oberflächenepithel war häufig flachzylindrisch oder kubisch und ließ nicht überall einen voll entwickelten Bürstensaum erkennen. Intraepithelial, sowie in der Lamina propria zeigten sich vermehrt Entzündungszellen. Die Krypten fanden sich deutlich verlängert und enthielten zum Teil zahlreiche Mitosen.

Schließlich ergab sich bei totaler Zottenatrophie auflichtmikroskopisch eine abgeflachte Schleimhautoberfläche mit zum Teil einsehbaren Kryptenmündungen. Im histologischen Präparat imponierte eine flache Schleimhaut mit flachzylindrischem bis kubischem, manchmal nicht ausgereiftem Oberflächenepithel. Auffällig war die lymphozytäre Infiltration des Epithels und häufig das Fehlen des Bürstensaums. Die Krypten zeigten sich deutlich verlängert und enthielten zum Teil ungewöhnlich oberflächennah gelegene Mitosen, während ihr Epithel sowie der Gehalt an Paneth-Zellen normal war. Die Infiltration der Lamina propria durch Plasmazellen, Lymphozyten und eosinophile Granulozyten war stark vermehrt.

Zottenatrophie konnte bei 32 Kindern festgestellt werden. Bei 7 Knaben und 2 Mädchen, zwischen 5 Monaten und 13 Jahren, war es eine partielle Zottenatrophie, bei weiteren 7 Knaben und 5 Mädchen zwischen 3 Monaten und 11 Jahren eine subtotale Zottenatrophie. Totale Zottenatrophie ließ sich bei 5 Knaben und 6 Mädchen im Alter von 6 Monaten bis zu 13 Jahren feststellen. Unter den erwachsenen Patienten fand sich nur eine Frau mit subtotaler Zottenatrophie.

Einen zusätzlichen Gesichtspunkt für die Aufgliederung in die verschiedenen Gruppen stellte die zum Teil bekannte Ursache der Erkrankung dar.

Als eigenständiges Kollektiv konnten so zum Beispiel die 38 Kinder mit bekannter Zöliakie betrachtet werden. Von ihnen wurden 16, 4 Knaben und 12 Mädchen, zwischen 2 und 18 Jahre alt, bereits seit 1 1/2 bis 5 Jahren mit glutenfreier Kost behandelt, wohingegen bei 22 Kindern, 13 Knaben und 9 Mädchen, im Alter von 3 Monaten bis zu 13 Jahren, noch keine Therapie erfolgt war.

Bei den Fällen behandelter Zöliakie war die Schleimhaut bei 9 Kindern normal und bei 7 Kindern geringgradig entzündet; die Patienten mit unbehandelter Zöliakie zeigten in 5 Fällen eine partielle, in 6 Fällen eine subtotale und bei 11 Kindern eine totale Zottenatrophie.

Einer zusätzlichen Untersuchung mit glutenhaltiger Diät unterzogen sich 15 Kinder, 4 Knaben und 11 Mädchen, zwischen 3 und 18 Jahren, welche im Durchschnitt seit 3,6 Jahren eine glutenfreie Diät erhalten hatten. Anfangs zeigten ihre Biopsien in 5 Fällen normale und in 10 Fällen geringgradig entzündete Schleimhaut. Nach einer durchschnittlich 27 Tage dauernden Diät mit 20 g Gliadin/die (Glidine/Klopfer) fand sich nur noch in 2 Fällen eine normale und in 4 Fällen eine geringgradig entzündete Schleimhaut. Partielle Zottenatrophie war in 5, subtotale in 3 Fällen und totale Zottenatrophie in einem Fall zu erkennen.

Im Duodenalsaft von insgesamt 6 Kindern, im Alter zwischen 2 und 6 Jahren, ließen sich *Giardia lamblia* nachweisen. Die histologische Bewertung ergab hier in einem Fall eine normale Schleimhaut, bei einem Kind geringgradige und bei 2 Kindern mäßiggradige Entzündungszeichen. 2 Schleimhautproben zeigten partielle Zottenatrophie.

Bei den beiden Fällen von intestinaler Lipodystrophie Erwachsener ergab sich stereomikroskopisch ein plumpes, blattförmiges Oberflächenrelief ohne wesentliche Höhenreduktion. Histologisch zeigten sich Zottenrelief und Bürstensaum gut erhalten, bei teilweise deutlich verbreiterten und kolbig aufgetriebenen Schleimhautzotten und mäßiger entzündlicher Infiltration. Besonders oberflächlich in den Zotten ließen sich Ansammlungen aus gelegentlich schaumigen Zellen erkennen, welche in der PAS-Färbung reichlich körnig bis längliches Material enthielten. - Die beiden Patienten waren 51 und 66 Jahre alt.

Ergänzt wurden die Untersuchungen durch den Vergleich jeweils entsprechender histologischer Befunde von Kindern und Erwachsenen.

4.2. Enzyme

Die Enzymaktivitäten bei den einzelnen Gruppen sind dem Anhang I, 1-9 zu entnehmen.

Der Bezugspunkt der gemessenen Enzymaktivitäten ist die Proteinmenge. Sie liegt durchschnittlich bei 128,1 mg/g Naßgewicht, bzw. zwischen 55,4 und 346,4 mg/g Naßgewicht.

Beim Vergleich sämtlicher histologisch normaler Proben mit allen entzündlich veränderten Biopsien (Anhang II) zeigte sich bei diesen ein signifikanter Abfall der Aktivitäten von β -Glucosidase und Isomaltase ($2p < 0,05$), ein signifikanter Aktivitätsanstieg von α -Galaktosidase ($2p < 0,05$) und ein signifikanter Anstieg des Proteingehaltes im Gesamthomogenisat, welcher zur Berechnung der Disaccharidasen diente ($2p < 0,05$) (Anhang II, 1, Abb. 2, 3).

Wenn zur Gruppe mit normaler Schleimhaut nur Proben gezählt wurden, bei welchen eine Zöliakie ausgeschlossen werden konnte, so fanden sich bei ihrem Vergleich mit entzündlich veränderter Schleimhaut bei dieser zusätzlich noch signifikante Aktivitätsminderungen bei Maltase und Saccharase ($2p < 0,05$) und ein signifikanter, u.U. entzündungsbedingter Anstieg bei der Laktase ($2p < 0,05$) (Anhang I, 1, 2, 4; II, 1).

Die Gegenüberstellung von histologisch normaler Schleimhaut, sowohl mit, als auch ohne Einbeziehung der Proben von zöliakiekranken Kindern, und von geringgradig entzündlich veränderten Biopsien, ließ nur einen signifikanten Anstieg der α -Galaktosidase und des Proteingehalts im Gesamthomogenisat ($2p < 0,05$) erkennen (Anhang II, 1, 2; II, 1 u. Abb. 3).

Beim Vergleich von allen Gewebeproben mit normaler mit allen mit mäßiggradig entzündlich infiltrierter Schleimhaut, fand sich bei letzteren signifikante Aktivitätsminderung bei Maltase und bei Saccharase ($2p < 0,05$), zusätzlich bei Isomaltase ($2p < 0,05$), wenn dem Normalkollektiv Fälle diagnostizierter, behandelter Zöliakie nicht zugezählt wurden (Anhang II,1). Die Aktivität der α -Glucosidase in entzündlich veränderter Schleimhaut war nicht signifikant, doch deutlich gegenüber gesunden Biopsien erniedrigt ($2p < 0,1$) (Anhang II,1 u. Abb.2).

Wenn das Gesamtkollektiv der Proben mit normaler Schleimhaut dem mit Zottenatrophie gegenübergestellt wird, so zeigt sich bei diesem eine signifikante Aktivitätsabnahme von α -Glucosidase ($2p < 0,01$), Alkalischer Phosphatase ($2p < 0,001$) und den vier Disaccharidasen Maltase, Isomaltase, Saccharase und Laktase ($2p < 0,05$), jedoch eine Aktivitätszunahme bei der α -Galaktosidase ($2p < 0,05$). Nahezu das gleiche Ergebnis fand sich, wenn zum Normalkollektiv nur Kinder ohne Zöliakie gezählt wurden; hier fehlte lediglich der signifikante Anstieg bei der α -Galaktosidase (Anhang I,1,2,5; II,3 u. Abb.2,4).

Fast gleich ist das Ergebnis beim Gegenüberstellen des gesamten Normalkollektivs und der Gesamtgruppe mit totaler Zottenatrophie. Bei letzterer ist hier ebenfalls die α -Glucosidase signifikant erniedrigt ($2p < 0,001$), genauso die Alkalische Phosphatase ($2p < 0,01$), Maltase ($2p < 0,05$), Isomaltase ($2p < 0,01$) und Laktase ($2p < 0,05$). Die α -Galaktosidase zeigt deutliche Zunahme ihrer Aktivität ($2p < 0,01$) (Anhang I,1,2,5; II,2 u. Abb.2,4).

Fast die gleichen Ergebnisse finden sich, wenn zum Normalkollektiv behandelte Zöliakiekranken nicht gerechnet werden und wieder mit totaler Zottenatrophie verglichen

wird. Die α -Galaktosidase-Aktivität bei totaler Zottenatrophie ist lediglich stärker erhöht ($2p < 0,001$) und es ergibt sich keine signifikante Erniedrigung der Laktaseaktivität (Anhang II,2 u. Abb.2,4).

Weniger deutlich sind die enzymatischen Unterschiede, wenn die Gruppe mit normaler Schleimhaut, bei welcher keine Zöliakiekranken einbezogen sind, verglichen wird mit einer Gruppe mit partieller Zottenatrophie. So erreicht gegenüber der Normalgruppe der Anstieg der α -Galaktosidase bei partieller Zottenatrophie nur ein Signifikanzniveau von $2p < 0,01$. Die Alkalische Phosphatase findet sich bei partieller Zottenatrophie Normalwerten gegenüber auf einem Niveau von $2p < 0,01$ erniedrigt, und bei den Disaccharidasen fällt nur die Saccharase signifikant ab ($2p < 0,05$) (Anhang I,1,2,5; II,3 u. Abb.3,4).

Die Untersuchung bei subtotaler Zottenatrophie zeigt signifikante Verminderung der Alkalischen Phosphatase auf dem 0,001-Niveau, verglichen mit dem Gesamtkollektiv normaler Schleimhaut, auf dem 0,01-Niveau, verglichen mit der Normalgruppe ohne Zöliakie; außerdem findet sich hier ein Aktivitätsverlust der Laktase ($2p < 0,05$) und ein Anstieg der Sauren Phosphatase ($2p < 0,05$) (Anhang I,2,5; II,3 u. Abb.3).

Die Gesamtgruppe mit behandelter Zöliakie, ohne Berücksichtigung der Histologie zeigte gegenüber der gesamten Normalgruppe eine signifikante Verminderung der β -Galaktosidase ($2p < 0,01$), der Sauren Phosphatase ($2p < 0,05$) und der Laktase ($2p < 0,05$), gegenüber der Normalgruppe ohne behandelte Zöliakie signifikanten Abfall der α -Glucosidase ($2p < 0,01$), β -Galaktosidase ($2p < 0,01$),

Sauren Phosphatase ($2p < 0,05$), Saccharase ($2p < 0,05$) und der Laktase ($2p < 0,05$), signifikante Zunahme der α -Galaktosidase ($2p < 0,01$) (Anhang I,2,4,; II,2 u. Abb.2,3,4).

Bei unbehandelter Zöliakie fand sich, verglichen mit der Gruppe mit normaler Dünndarmschleimhaut, eine signifikante Erniedrigung der Alkalischen Phosphatase $2p < 0,001$, der Maltase $2p < 0,01$, Saccharase $2p < 0,05$ und Laktase $2p < 0,05$ (Anhang II,2 u. Abb.4). Gegenüber der Normalgruppe ohne Einbeziehung von Fällen behandelter Zöliakie finden sich hier eine signifikante Verminderung der α -Glucosidase $2p < 0,01$, Maltase $2p < 0,01$, Isomaltase $2p < 0,05$, Saccharase $2p < 0,05$ und Laktase $2p < 0,05$, dagegen eine deutliche Zunahme der α -Galaktosidase $2p < 0,05$ (Anhang I,1,2,5; II,4 u. Abb.2).

Wenig signifikante Unterschiede sind zwischen behandelter und unbehandelter Zöliakie zu erkennen. Es zeigen sich hier lediglich ein deutlicher Anstieg der β -Galaktosidase $2p < 0,05$ und der Sauren Phosphatase $2p < 0,05$, außerdem ein Abfallen der Alkalischen Phosphatase $2p < 0,001$ bei der unbehandelten Krankheit (Anhang II,4 u. Abb.4).

Gegenübergestellt dem Normalkollektiv ohne Zöliakie erwiesen sich die Werte von β -Glucosidase und Maltase bei Lamblia-sis signifikant erniedrigt ($2p < 0,05$) während der Abfall der Isomaltase, Saccharase und Laktase nur auf der 0,10 Schranke lag (Anhang I,1,2,5; II,4 u. Abb.2). Bei der Gegenüberstellung der Darmschleimhaut von Kindern und von Erwachsenen ergaben sich nur wenig Verschiedenheiten. Beim Vergleich der Gruppen mit normaler Histologie zeigten sich bei den Erwachsenen die α -Galaktosidase, Maltase und Isomaltase signifikant erhöht

($2p < 0,05$). Die Alkalische Phosphatase war bei Erwachsenen erniedrigt ($2p < 0,05$) in der Gruppe mit entzündlich infiltrierter Schleimhaut (Anhang I,6; II,5).

Bei der Untersuchung der 15 behandelten, zöliakiekranken Kinder vor und nach einer Gliadin-Belastungsdiät wurden für die statistischen Berechnungen zwei Untergruppen gebildet. Bei der einen ließen sich nach der Diät histologische Veränderungen feststellen, bei der zweiten blieb der histologische Befund unverändert.

Bedingt wiederum durch die Kleinheit mancher Biopsien war es nicht möglich, von allen Kindern sämtliche Enzyme vor und nach der Belastung zu untersuchen; zuweilen konnte nur einmal, entweder vor oder nach der Gliadinezufuhr ein Wert gemessen werden. So erhaltene Ergebnisse wurden zusammen mit den übrigen als Extragruppe verbundener Stichproben untersucht, während bei den vor und nach Belastung erhaltenen Werten der t-Test für verbundene Stichproben angewandt werden konnte.

Es fanden sich beim Vergleich der nicht nach Histologie unterteilten Gesamtgruppe gepaarter Stichproben wieder ein deutlich signifikanter Anstieg der Aktivitäten von β -Galaktosidase und Laktase und eine signifikante Verminderung der N-Acetyl- β -Glucosaminidase und Alkalischen Phosphatase nach der Belastung. Ein Aufwärtstrend $2p < 0,1$ konnte zudem für α -Glucosidase und Protein des Gesamthomogenisats gefunden werden (Anhang I,7; II,5 u. Abb.6).

In der Untergruppe, bei welcher es durch die Diät zu histologischen Veränderungen kam, war nach der Belastung ein signifikanter Abfall der Maltase ($2p < 0,05$) sowie wiederum ein Aufwärtstrend der β -Galaktosidase ($2p < 0,1$)

festzustellen, während bei der Gruppe mit gleichgebliebener Histologie lediglich ein leichter Anstieg der α -Glucosidase ($2p < 0,1$) zu erkennen war (Anhang I,7; II,5 u. Abb.6).

Zusätzlich wurden bei der Gesamtgruppe mit normaler Schleimhaut sämtliche Enzyme auf ihre Abhängigkeit vom Alter der Kinder durch Berechnung der linearen Regression geprüft; es zeigte sich jedoch bei keinem Enzym eine signifikante Korrelation.

Ebenfalls keine Signifikanz ergab sich bei der Untersuchung der Abhängigkeit der Enzymaktivitäten von α -Glucosidase von der Einfrierzeit der Biopsien, zwischen Entnahme und Aktivitätsmessung.

Beiblatt: Zeichenerklärung

zu den Abbildungen 1 bis 5

- A normale Schleimhaut gesamt
- B entzündlich infiltrierte Schleimhaut gesamt
- C Zottenatrophie gesamt
- a normale Schleimhaut ohne Zöliakie
- b normale Schleimhaut mit behandelter Zöliakie
- c geringgradig entzündete Schleimhaut gesamt
- d geringgradig entzündete Schleimhaut ohne Zöliakie
- e geringgradig entzündete Schleimhaut mit behandelter Zöliakie
- f mäßiggradig entzündete Schleimhaut gesamt
- g mäßiggradig entzündete Schleimhaut ohne Zöliakie
- h mäßiggradig entzündete Schleimhaut mit behandelter Zöliakie
- i partielle Zottenatrophie gesamt
- j subtotale Zottenatrophie gesamt
- k totale Zottenatrophie = unbehandelte Zöliakie
- X behandelte Zöliakie gesamt
- Y unbehandelte Zöliakie gesamt
- Z Lambliasis
- W Morbus Whipple

zur Abbildung 6

vor	Gliadinbelastung	nach
	Gesamtgruppe	
	Gruppe mit verändertem histologischen Befund (nach Belastung)	
	Gruppe mit unverändertem histologischen Befund	

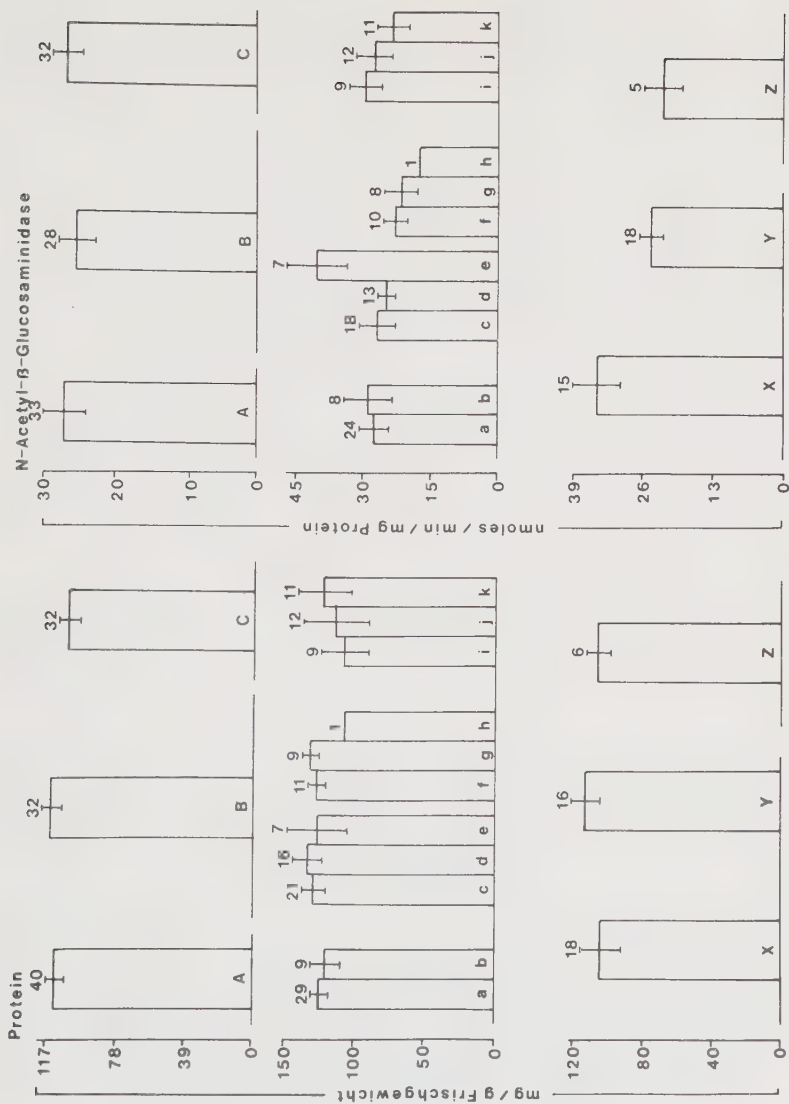


Abb.1: Proteingehalt und Aktivität der N-Acetyl-β-Glucosaminidase der einzelnen histologischen Befunde bei Kindern (Mittelwert-Standardabweichung des Mittelwertes)
(x)=Anzahl der Beobachtungen
Zeichenerklärung siehe Beiblatt

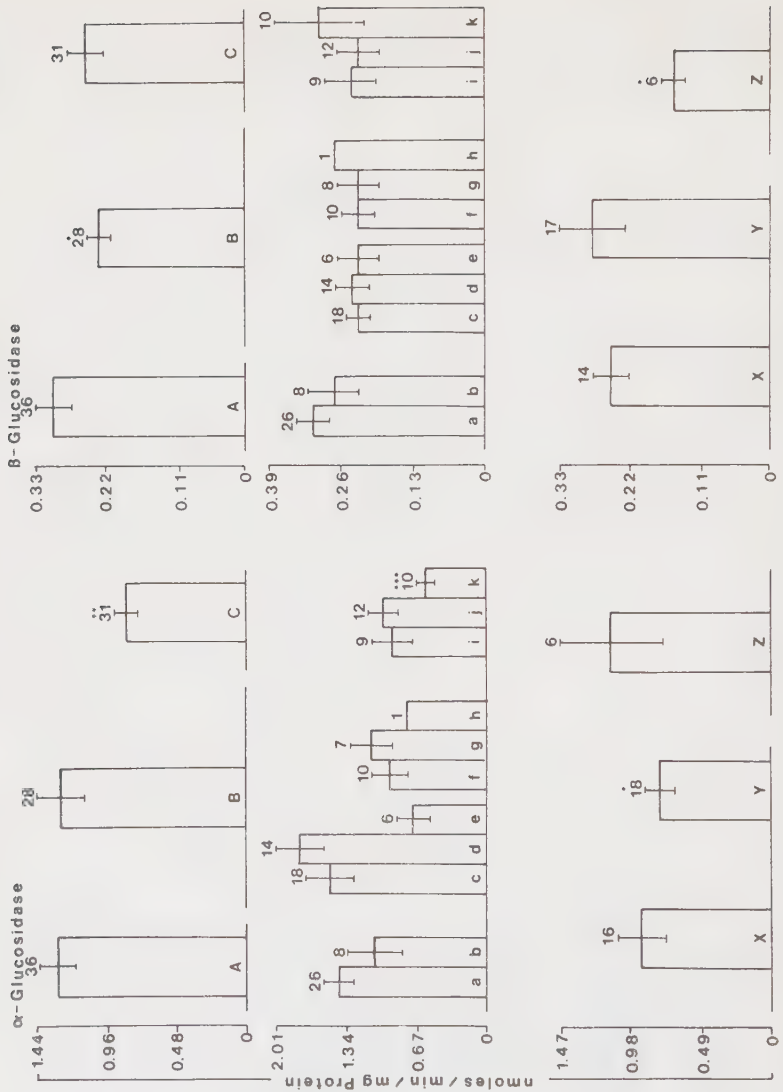


Abb.2: Aktivität der α - und β -Glucosidase der einzelnen histologischen Befunde bei Kindern (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes)
(x)=Anzahl der Beobachtungen
Zeichenerklärung siehe Beiblatt

* $2p < 0,05$ signifikanter Unterschied im Vergleich zu A
 ** $2p < 0,01$ " " " " "
 *** $2p < 0,001$ " " " " "

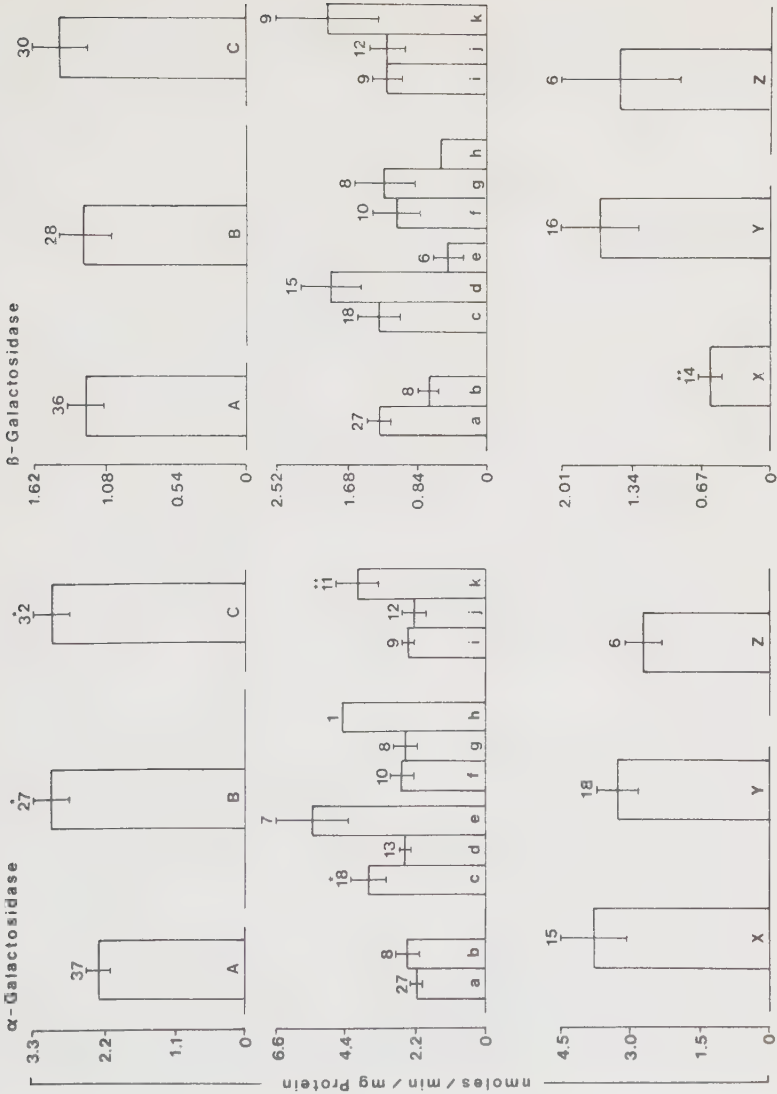


Abb.3: Aktivität der α- und β-Galactosidase der einzelnen histologischen Befunde bei Kindern (Mittelwert ± Standardabweichung des Mittelwertes)
 (x)=Anzahl der Beobachtungen
 Zeichenerklärung siehe Beiblatt
 * 2p < 0,05 signifikanter Unterschied im Vergleich zu A
 ** 2p < 0,01 " " " " " "
 *** 2p < 0,001 " " " " " "

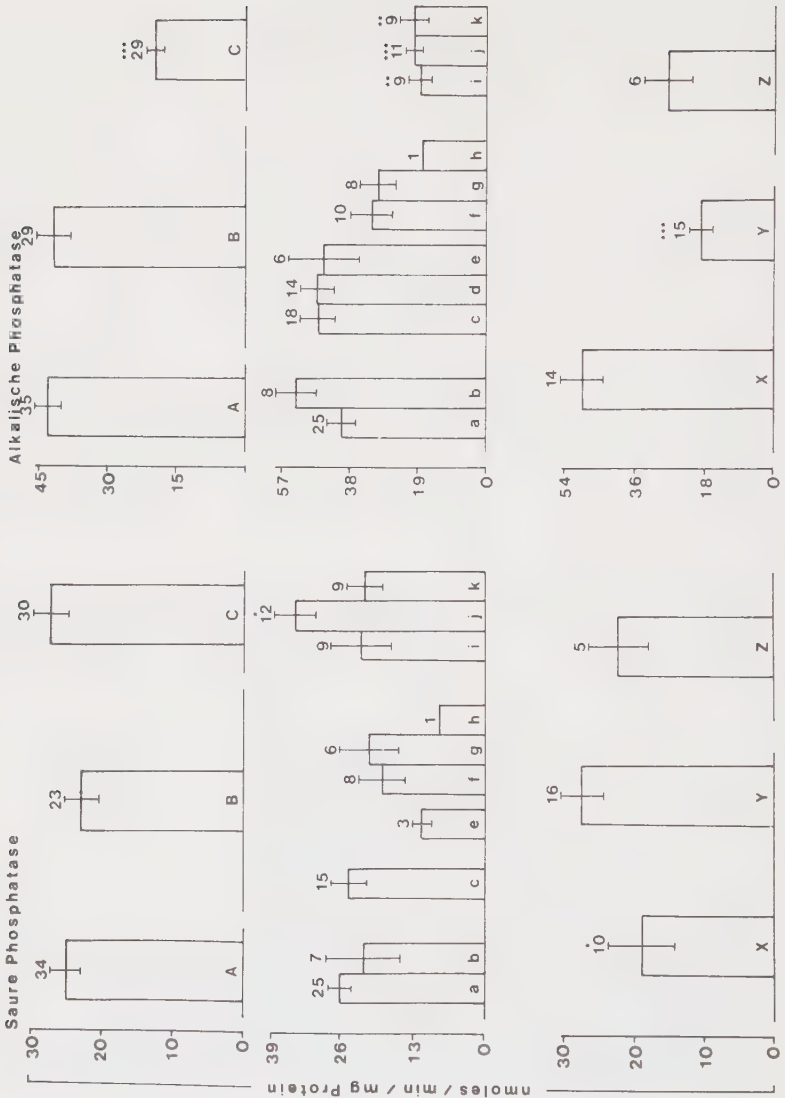


Abb.4.: Aktivität der Sauren und Alkalischen Phosphatase der einzelnen histologischen Befunde bei Kindern (Mittelwert-Standardabweichung des Mittelwertes) (x)=Anzahl der Beobachtungen
Zeichenerklärung siehe Beiblatt

* $2p < 0,05$ signifikanter Unterschied im Vergleich zu A
 ** $2p < 0,01$ " " " " " "
 *** $2p < 0,001$ " " " " " "

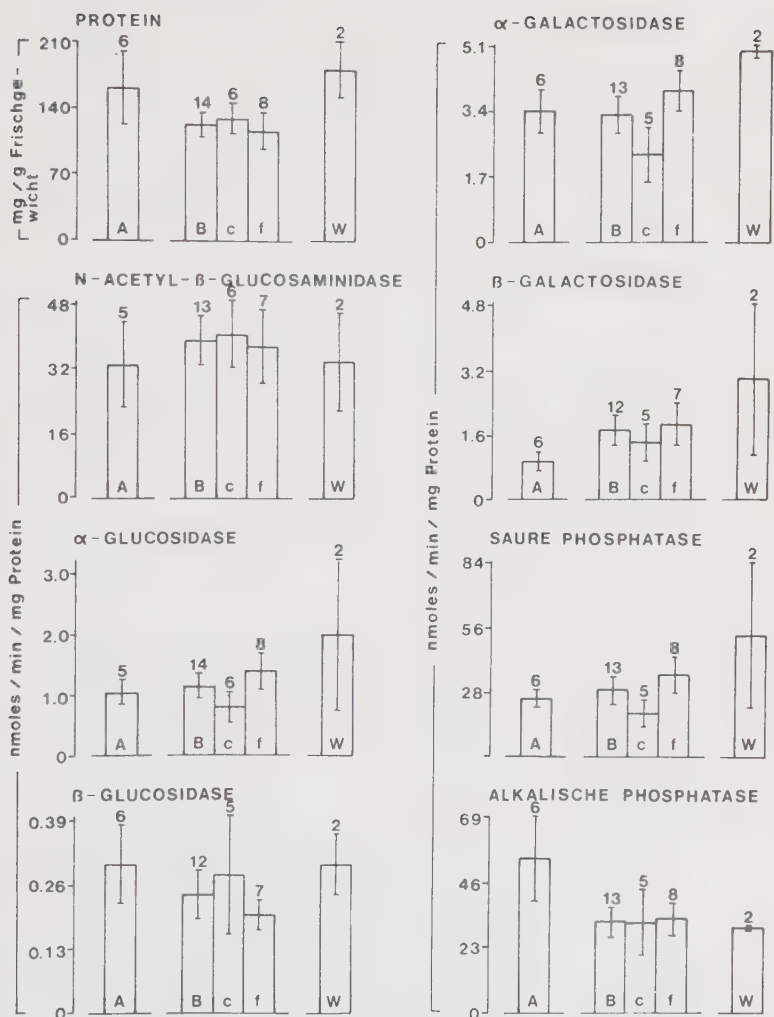


Abb.5: Proteingehalt und Aktivität der lysosomalen Enzyme der einzelnen histologischen Befunde bei Erwachsenen (Mittelwert-Standardabweichung des Mittelwertes) (x)=Anzahl der Beobachtungen
Zeichenerklärung siehe Beiblatt

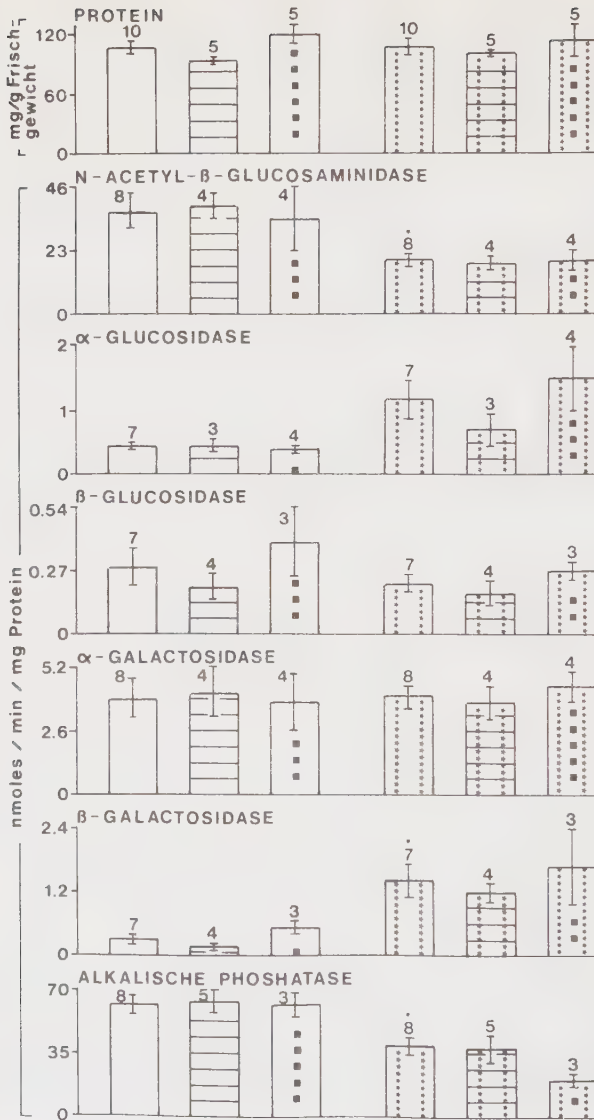


Abb.6: Proteingehalt und Aktivität der lysosomalen Enzyme vor und nach Gliadinbelastung bei zöliakiekranken Kindern - verbundene Stichproben (Mittelwert-Standardabweichung des Mittelwertes)

(x)=Anzahl der Beobachtungen

* $2p < 0,05$ signifikanter Unterschied im Vergleich zur Gesamtgruppe vor Gliadinbelastung

Zeichenerklärung siehe Beiblatt

5. Diskussion

5.1. Histologie

Wie auch bei der Darstellung der Untersuchungsergebnisse sollen hier zuerst die kennzeichnenden morphologischen Veränderungen, Ursache der digestiven und absorptiven Störungen bei der Zöliakie stehen. Zur besseren Verdeutlichung der spezifischen Veränderungen werden zunächst einige, unsere Normalbefunde ergänzende Kennzeichen der gesunden Schleimhaut aufgeführt.

Durch die quergestellten Kerkring'schen Falten, blatt- und fingerförmige, bis zu 1 mm lange Zotten, kommt es zu einer 6,5 bis 100fachen Oberflächenvergrößerung der Mukosa (34,74,125). Die Mukosa selbst ist aufgebaut aus dem absorptiven Zotten- und germinativen Kryptenepithel, der bindegewebigen Lamina propria und der Muscularis mucosae (42,125).

Die eigentliche Stoffaufnahme vollzieht sich am zylindrischen Zottenepithel (125). Die absorptive Funktion haben hier die Enterozyten, reife Epithelzellen an der Zottenspitze (74), welche reich mit Enzymen ausgestattet sind. Sie besitzen einen Bürstensaum aus etwa 1 μ langen Mikrovilli, besetzt mit einer polysaccharidreichen, filamentären Struktur, dem "fuzzy coat" oder Glycocalix, welcher die resorptive Dünndarmoberfläche nochmals um den Faktor 14 - 39 vergrößert (24,89,125).

Im Bürstensaum allein finden sich zum Beispiel die α - und β -Glucosidasen, Maltase, Isomaltase, Saccharase, Trehalase, Laktase und Phlorizinhydrolase. Darüber hinaus kommen hier Alkalische Phosphatase, Peptidhydrolasen, Enterokinase, ATPase und lipidsplattende Enzyme vor. Es findet dazu hier die Zuckerakkumulation statt (34,125).

In der Mitte der Mikrovilli finden sich Mikrotubuli, die bis in das "terminal web", eine apikal gelegene filamentäre Geflechtszone einstrahlen. Es folgen basalwärts die Zone der vesikulären Lysosomen, der Mitochondrien und der Canaliculi des endoplasmatischen Retikulums, schließlich der Golgi-Apparat und der Zellkern (42,89, 101).

Die Lamina propria besitzt ein ausgedehntes Kapillarnetz für den Abtransport translozierter Stoffe, außerdem Immunglobulin-, vorwiegend IgA-bildende Rundzellen mit charakteristischem Verteilungsmuster, Makrophagen, eosinophile Leukozyten, endokrine-, sowie Mast- und Muskelzellen, Nerven-, Kollagen- und Retikulinfasern (125).

Insgesamt handelt es sich beim Verdauungstrakt um den Ort des größten Zellumsatzes im menschlichen Körper, damit um einen Ort erhöhter Empfindlichkeit gegenüber äußeren Einflüssen (42,135). Chronische Entzündungsvorgänge sind bei der Zöliakie die Ursache der spezifischen morphologischen Veränderungen der Schleimhaut, vorwiegend im proximalen Dünndarm (29,88,135,149,166).

Gewebebiopsien, wie sie für diese Arbeit entnommen wurden, spiegeln dabei jeweils die Einwirkdauer und -stärke des schädigenden Wirkstoffs Gluten wider (88,166). Durch die Abflachung der Zotten kommt es zur Verkleinerung der resorptiven Oberfläche. Die Lieberkühn'schen Krypten werden einsehbar und durchziehen, entsprechend einer vergrößerten Regenerationszone, die gesamte Mukosadicke (127,128,134,135,167). Als Besonderheit weisen die oberen Kryptenzellen häufig büschelartig angeordnete Mikrovilli auf (167), ansonsten liegen entlang den gesamten Krypten normale, aktiv sezernierende Deckzellen

("goblet-cells") (134,135). In den unteren Kryptenabschnitten finden sich besonders viele Mitosen (134,135) und enterochromaffine Zellen, welche allerdings in den gesamten Krypten und auch an der Oberfläche vorkommen (135).

Neben den Kryptenmündungen liegen meist regelrechte Epithelzellen mit normalen Enzymaktivitäten (134). Insgesamt jedoch sind die Oberflächen-epithelzellen vermindert, unregelmäßig und unreif. Anstatt zylindrisch sind sie kubisch bis flach, enthalten zum Teil vermehrt Lysosomen, verdickte Mitochondrien und Ribosomen im oberen Zelldrittel und weisen dabei verminderte Enzymaktivitäten auf (24,29,88,134,148,166). Bemerkenswert ist, daß RUBIN hierbei die Zonulae occludens als intakt, ohne Leck zwischen Lumen und Interzellularraum beschreibt (134).

Wahrscheinlich sind die vermehrt auftretenden lysosomenartigen Körperchen, welche Membranen, Myelin, Vesikel, granuläres und amorphes Material enthalten, verantwortlich für die Beseitigung zellulärer Organellen durch Autodigestion. Die lysosomalen Veränderungen bilden sich unter glutenfreier Therapie bzw. durch den Einfluß von Steroiden zurück (32,112,128,134).

Das Gesamtbild des Oberflächenepithels ist streifig bei veränderter Elektronendichte des Zytoplasmas, durch unregelmäßige Anordnung der zum Teil pyknotischen Zellkerne, durch eine dichte Bande typisch veränderter, ungeordneter Zellorganellen zwischen Kern und "terminal web" und durch die sich zum Teil teilenden Kerne von zwischen Epithelzellen liegenden Lymphozyten (148).

Das Volumen des Oberflächenepithels ist bei Zöliakiekranken etwas vermindert, das Kryptenepithel dagegen volumenvermehrte, was also einer Umverteilung von Gewebe, nicht einer wirklichen Mukosaatrophie entspricht. Nur selten ist das unregelmäßige und verminderte Gefäßnetz unter der Epitheldecke zu erkennen (88,127,130).

Die Infiltration der Mukosa, vorwiegend der etwas verbreiterten und volumenvermehrten Lamina propria, durch chronische Entzündungszellen, besonders, wie in unseren Befunden festgestellt, durch Plasmazellen und Lymphozyten aber auch durch Eosinophile und Makrophagen, ist ein ebenfalls typisches Kennzeichen der Erkrankung (24,29, 88,134,148,167,169), wobei jedoch zwischen ihr und der Degeneration des Epithels keine Korrelation besteht.

Durch WELSH wurde eine Gruppierung der bei Untersuchungen entnommenen Schleimhautproben, entsprechend den histologischen Befunden, vorgenommen (169). Er unterteilt in eine Gruppe mit schwerer Schleimhautschädigung entsprechend kompletter Abflachung und dichter entzündlicher Infiltration, eine Gruppe mit mäßiger Schädigung, entsprechend Verkürzung und Verbreiterung der Zotten, mit mäßiger entzündlicher Infiltration und eine Gruppe mit geringer Schädigung bei nur geringer Zottenverkürzung und entzündlicher Infiltration. In Anlehnung hieran unterteilten wir in die Gruppen mit normaler und entzündlich veränderter Schleimhaut und die mit Zottenatrophie, wobei jeweils verschiedene Untergruppen gebildet werden konnten, in denen die oben angeführten typischen Veränderungen in den einzelnen Gruppen deutlich waren.

5.2. Enzyme

Bei solch ausgeprägten morphologischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut wie bei der Zöliakie sind entsprechende Befunde auch bei der Untersuchung der Enzyme zu erwarten.

Häufig besteht hier eine Korrelation zwischen Enzymmangel und Mukosaveränderungen, oft aber sind sogar die enzymatischen Veränderungen deutlicher als die des Gewebes (88,122,169).

Erwartungsgemäß führt die beschriebene Verkleinerung der gesamten Dünndarmoberfläche zu einer globalen Insuffizienz all ihrer digestiv-resorptiven Funktionen, verhindert mangelnde Zelldifferenzierung die normale Ausstattung der Zelle mit enzymatischen Aktivitäten (89,126,128).

Histochemische und ultrastrukturelle Untersuchungen von Dünndarmzellen Zöliakiekranker zeigen, daß es außerdem zu morphologischen Störungen bei den Lysosomen kommt (118).

5.2.1. Lysosomale Enzyme

Allgemein kennzeichnend für die 0,1 - 0,8 μ große Organellen ist der elektronendichte, dunkle Inhalt, welcher zur Bezeichnung "dense bodies", im Gegensatz zu einer zweiten Sorte Lysosomen, den "multivesikulären" führte wie auch ihr Inhalt aus Bläschen, membranösem Material, amorphen Substanzen unterschiedlicher Dichte, untergegangenen Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum (66,72,112,162).

Für die Definition als "lytische Körperchen" wesentlich und ausschlaggebend aber sind die sauren Hydrolasen (5,48,63,77,119), wobei als repräsentativ gelten: die Saure Phosphatase, β -Glucuronidase, β -Galaktosidase, Arylsulfatase, Kathepsin D und eine E 600-resistente Esterase (24,41,89,140). Das Enzymmuster zeigt dabei zwar Unterschiede zwischen den einzelnen Geweben, doch allein auf Grund der Anwesenheit dieser sauren Hydrolasen lassen sich cytoplasmatische Körperchen verschiedenen Ursprungs, auch verschiedener Lebensdauer und unterschiedlichen Erscheinungsbildes, als Lysosomen identifizieren (63,107).

Auch in der vorliegenden Arbeit sollten meßbare lysosomale Enzymaktivitäten die Anwesenheit lytischer Körperchen beweisen, die auf Grund zu kleiner Proben nicht durch Homogenisation und anschließendes, schrittweises Zentrifugieren zu einer kernfreien Sedimentationsfraktion isoliert werden konnten (66,68,77).

Man unterscheidet Primär- und Sekundärlysosomen. Sekundärlysosomen bilden zusammen mit eng verwandten Vakuolen ein intrazelluläres Verdauungssystem und spielen eine wichtige Rolle beim Katabolismus (41,48,63).

Je nach verdaulichem Material werden die Sekundärlysosomen weiter in hetero- und autophagische untergliedert (48).

Zu den heterophagischen bzw. -lytischen Funktionen zählen die heterophagische Ernährung, die Abwehr von Mikroorganismen und toxischen Makromolekülen, auch die Zerstörung, zum Teil Umwandlung hinderlicher Gebilde (167). Autophagische bzw. -lytische Aufgaben ha-

ben die Lysosomen z.B. bei der Ernährung unter ungünstigen Bedingungen, bei zellulärer Differenzierung und Metamorphose, bei der Selbsterneuerung langlebiger Zellen (41,66,167).

Auch eine Beziehung zur Regulation der Eisenresorption aus dem Darm wird den Lysosomen zugesprochen (89).

Die lysosomalen Aktivitäten, welche im gesamten Dünndarmgewebe, vorwiegend in der Mukosa, nachzuweisen sind, zeigen die höchsten Werte im Jejunum, sind abgeschwächt in Duodenum und Ileum, nur gering im Coecum und fehlen im Magen (42). Nur durch HUGON wurden die höchsten lysosomalen Aktivitäten im Duodenum gefunden (72).

Es können also in dieser Arbeit auf Grund des Entnahmeortes am Treitz'schen Winkel relativ hohe Werte der lysosomalen Enzyme erwartet werden. Klar muß man sich allerdings darüber sein, daß ein kleines Schleimhautstück nicht den gesamten Dünndarm repräsentieren wird (2). Die kleine Menge des Untersuchungsmaterials verhindert auch leider häufig die nötige Testwiederholung, welche bei dieser unterschiedlichen Verteilung der Lysosomen im Intestinaltrakt häufig angebracht wäre (1,140).

Wie allgemein bei erhöhter Proliferation der Dünndarmmukosa, finden sich meist auch bei der Zöliakie im supranukleären golgi-nahen Abschnitt der absorbierenden Zelle vermehrt Lysosomen, welche von einer einzigen Lipidmembran umgeben sind und grober erscheinen als normal (24,54,66,68,88,89,119,128,129,140,167).

Bei schwerem Krankheitsbild wird allerdings auch von einer Verminderung der Anzahl, Größe und Färbung lysosomaler Körperchen bis hin zum Verlust, mit ihr von einer insgesamt verminderten Aktivität ihrer Enzyme berichtet (88,128,129). Ursache der Störung von Lysosomen könnte neben einem Mangel an jenem Enzym, welches normalerweise Gluten abbaut, neben immunologischen Veränderungen, auch die geringe Stabilität der einfachen, umgebenden Lysosomenmembran sein (24,72,119). Sie wird unter anderem beeinflusst von osmotischem Druck, Temperatur oder Alter, und ihre Zerstörung bzw. Permeabilitätsänderung führt wohl durch unkontrollierte Freisetzung hochgradig destruktiver, lysosomaler Enzyme zum Zelluntergang, bzw. zur Autodigestion der Oberflächenschicht, was dem wirksamen, destruktiven Mechanismus bei der Zöliakie entsprechen könnte (32,77,88,107,129,140). Zunächst werden kompensatorisch die lysosomalen Enzyme gesteigert nachgebildet, zeigen unnormale weite Streuung ihrer Aktivitätswerte und teilweise eine zwei- bis dreifache Erhöhung über die Norm, bis schließlich die Schleimhaut total abgeflacht ist, die Werte absinken (11,118,128,129).

α -Glucosidase (Anhang I,1,3,7,8 u. Abb.2)

Von den sauren lysosomalen Enzymen des menschlichen Dünndarms soll zunächst die α -Glucosidase erwähnt werden.

Ihr pH-Optimum liegt bei 4 - 4,5; die Messungen in vorliegender Arbeit erfolgten bei pH 4,0 $\pm$ (8).

Während die α -Glucosidase in der Magenschleimhaut für die gesamte Maltase-Aktivität zuständig ist, beträgt

ihre Aktivität davon nur wenige Prozent in Duodenum und Jejunum; die spezifische Aktivität (Akt/g Protein) bleibt unverändert (8,28,118). SOULÉ (152) fand in der Jejunumschleimhaut Gesunder Aktivitäten von $10,2 \pm 2,0$ n moles/min/mg Protein; bei unseren Untersuchungen lagen diese bedeutend niedriger, für Kinder bei $1,41 \pm 0,14$ n moles/min/mg Protein und für Erwachsene bei $1,02 \pm 0,21$ n moles/min/mg Protein. Bei Zöliakiekranken hingegen liegen die Werte von SOULÉ bei $8,8 \pm 3,1$ n moles/min/mg Protein, in unseren Untersuchungen bei $0,83 \pm 0,09$ n moles/min/mg Protein für Kinder.

Wie auch häufig bei den weiterhin folgenden Ergebnissen mögen unsere relativ niedrigen Meßwerte zum Teil bedingt sein durch einen unterschiedlichen, oft bei uns proximaleren Entnahmeort als bei den verglichenen Untersuchungen. Nach WELSH kommt es bereits bei zwei gleichzeitig gewonnenen Biopsien des gleichen Patienten zu erheblichen Unterschieden der Enzymaktivitäten wenn die Proben nicht exakt vom gleichen Ort gewonnen wurden (169).

Ebenfalls eine Rolle könnte der in unseren Untersuchungen unterschiedliche Zeitraum zwischen Entnahme und Bearbeitung des Gewebes spielen. Hierzu ist allerdings zu bemerken, daß wir bei dem Vergleich von α -Glucosidaseaktivitäten in kurz eingefrorenen mit länger eingefrorenen Proben keine signifikanten Unterschiede feststellen konnten.

Auch von Bedeutung in diesem Zusammenhang ist, daß bei anderen Untersuchungen und größeren Gewebeproben der besonders lysosomenreiche Bürstensaum präpariert bzw. durch Zentrifugation eine relativ reine Lysosomenfraktion hergestellt und daraus die Enzymmessung vorgenommen werden konnte (53,68).

Wir hingegen verwandten eine Mukosabiopsie mit mehreren Proteinazonen, in der natürlich selektive Absorption verschiedener Proteine vorlag und in welcher die Aktivitäten in ihr enthaltener Enzyme folglich vergleichsweise niedrig liegen mußten (1,140).

β -Glucosidase (Anhang I, 1,3,7,8, u. Abb.2)

Ebenfalls relativ niedrig waren die Meßwerte der β -Glucosidase. Dies ist häufig mit der β -Glucuronidase vergesellschaftet und weit verbreitet in den Geweben von Warmblütlern, hauptsächlich in der Leber, Niere und Duodenum. Im Intestinum scheint der größere Anteil löslich, der kleinere an den Bürstensaum gebunden vorzukommen.

Der Bürstensaumanteil fehlt bei der Zöliakie völlig; die lösliche Enzymmenge ist auf $1/4$ des Normalen erniedrigt. Das pH-Optimum liegt um 5,9; unsere Messungen allerdings wurden bei pH 4,0 vorgenommen (116,118, 131). SOULÉ gibt Werte um $0,12 \pm 0,02$ n moles/min/mg Protein im Ileum Gesunder, um $0,09 \pm 0,02$ n moles/min/mg Protein im Ileum Zöliakiekranker an (152).

Dagegen liegen unsere Meßwerte vom Treitz'schen Winkel gesunder Kinder bei $0,3 \pm 0,03$ n moles/min/mg Protein und zöliakiekranker Kinder bei $0,25 \pm 0,03$ n moles/min/mg Protein; signifikante Ergebnisse finden sich nicht.

α -Galaktosidase (Anhang I, 1,3,7,8 u. Abb.3)

In der Literatur finden sich kaum verwertbare Angaben über die α -Galaktosidase.

Auch sie wurde durch SOULE (152) gemessen und liegt im Jejunum Gesunder bei $0,13 \pm 0,03$ n moles/min/mg Protein, bei Kranken um $0,12 \pm 0,02$ n moles/min/mg Protein, während unsere Ergebnisse α -Galaktosidaseaktivitäten von $2,3 \pm 0,19$ n moles/min/mg Protein bei Gesunden und von $3,02 \pm 0,3$ n moles/min/mg Protein bei Zöliakiekranken zeigen.

Hier kommt es in unseren Untersuchungen zum erwarteten Aktivitätsanstieg des Enzyms unter Krankheitsbedingungen, wie er durch die zugrundeliegende Literatur wahrscheinlich war und welcher bei den bisher aufgeführten Enzymen nicht aufgetreten war.

Die Meßergebnisse von PETERS im übrigen waren bei der α -Galaktosidase $0,185 \pm 0,012$ n moles/min/mg Protein für Gesunde, $0,402 \pm 0,021$ n moles/min/mg Protein für Patienten mit unbehandelter und $0,301 \pm 0,063$ n moles/min/mg Protein für solche mit behandelter Zöliakie (118)

β -Galaktosidase (Anhang I, 2, 3, 7, 8 u. Abb. 3)

Durch die Zentrifugation und Gel-Filtration konnten in der menschlichen Dünndarmmukosa insgesamt drei β -Galaktosidasen, mit jeweils unterschiedlichen Verteilungsmustern gefunden werden (6, 65, 80, 85, 105).

Eine davon befindet sich im Bürstensaum, ist relativ hitzelabil, hat ein Molekulargewicht von etwa 280 000, ein neutrales pH-Optimum von etwa 6,0 und wird, als wichtigstes Enzym für die Laktoseverdauung, mit einem Verteilungsmuster parallel dem von Succhrased und Alkalischer Phosphatase zu den Disaccharidasen gezählt (1, 40, 70, 85, 103, 106, 162, 165).

Eine zweite Hetero- β -Galaktosidase findet sich vorwiegend in der löslichen Fraktion der Dünndarmschleimhaut und hydrolysiert besonders synthetische β -Galaktoside, wie o-Nitrophenyl- β -Galaktoside und 6-Bromo-2-Naphthyl- β -D-Galaktoside, ist dabei inaktiv gegenüber Laktose (6,40,55,65,139). Sie hat ein Molekulargewicht von ca. 80 000, ein während der Entwicklung sich veränderndes Aktivitätsmuster, ein pH-Optimum zwischen 5,5 und 6,0 und zeigt Aktivitätsminderung bei intestinalen Erkrankungen (42,55,80,85,164).

Ihre Erniedrigung bei der Zöliakie kann nicht als diagnostisches Zeichen genutzt werden, da sie oft bei intestinalen Erkrankungen erniedrigt ist (4).

Als dritte β -Galaktosidase findet sich ein saures Enzym mit mittlerem pH-Optimum um 3, Molekulargewicht von 156 000 und 660 000, außerdem mit relativer Hitze-stabilität (1). Das isolierte Enzym z.B. ist bei 56°C mindestens 10 Minuten lang stabil, zeigt aber auch bei Lagerung über 3 Monate, bei wiederholtem Einfrieren und Auftauen kaum Aktivitätsverlust (1,80).

Saurer pH-Wert, ubiquitäres Vorkommen, deutlich katabole Funktion und Bindung an entsprechende Organellen, deuten darauf hin, daß es sich um eins der hier untersuchten lysosomalen Enzyme handelt (6,55,85,106). Die saure β -Galaktosidase scheint sogar das dominierende Enzym der Lysosomen zu sein, ist typischerweise ein Glycoprotein (80,139).

Das Verteilungsmuster der sauren ist ähnlich der neutralen Hetero- β -Galaktosidase ziemlich flach, mit nahezu gleichen Werten in Zotten und Krypten (105). Beide Enzyme sind dabei höher konzentriert in der Darmmukosa als in der Magenschleimhaut, haben ihre Höchst-

werte im proximalen Jejunum und fallen entlang dem Dünndarm langsam ab (7,8,106).

Die saure β -Galaktosidase hydrolysiert synthetische Galaktoside und Laktose, hat Anteil am intrazellulären Metabolismus von Glycosaminoglycanen oder Glycolipiden, kann Laktose bei pH 4 hydrolysieren und wird gehemmt durch p-Chloromercuribenzoat (1,9,55). Ihre Verschiedenheit von der Laktase wird ferner durch normale Werte für saure β -Galaktosidase beim Vorliegen eines Laktasemangels demonstriert (170). Bei der Geburt scheint bereits eine vollständige β -Galaktosidase-Aktivität vorzuliegen, wobei zwei der Enzyme Laktose spalten (55).

PETERS (119) fand bei gesunden Kontrollpersonen Werte von $1,15 \pm 0,31$ n moles/min/mg Protein, bei Patienten mit unbehandelter Zöliakie Aktivitäten um $2,20 \pm 0,23$ n moles/min/mg Protein und bei behandelter Zöliakie um $1,65 \pm 0,39$ n moles/min/mg Protein, somit bei Zöliakie signifikant erhöhte Werte. Wir dagegen maßen bei einem pH von 4,3 bei gesunden Kindern Aktivitäten von $1,22 \pm 0,14$ n moles/min/mg Protein und bei gesunden Erwachsenen von $1,03 \pm 0,23$ n moles/min/mg Protein. Bei behandelter Zöliakie betrugen die Aktivitäten in unseren Untersuchungen $0,6 \pm 0,11$ n moles/min/mg Protein, bei unbehandelter Zöliakie $1,66 \pm 0,37$ n moles/min/mg Protein bzw. lagen die Werte bei dem histologischen Befund der Zottenatrophie bei $1,41 \pm 0,21$ n moles/min/mg Protein. Zwischen behandelter und unbehandelter Zöliakie findet sich hier also signifikante Aktivitätszunahme der β -Galaktosidase, während die Werte bei Zöliakiekranken im Vergleich zu Gesunden signifikant abfallen, dieser Abfall vorwiegend den Werten von behandelten Zöliakiekranken zuzuschreiben ist. Be-

sonders augenfällig war in unseren Untersuchungen der signifikante Anstieg der β -Galaktosidase bei zöliakiekranken, behandelten Kindern nach Glutenbelastung. Er ist am ehesten mit der erhöhten Enzymaktivität entzündlich veränderter gegenüber normaler Schleimhaut zu vergleichen, da die Gewebsveränderungen durch Glia-
dinbelastung zunächst über die Entzündung zur Zotten-
abflachung führen.

N-Acetyl- β -Glucosaminidase (Anhang I, 2, 3, 7, 8 u. Abb. 1)

Ebenfalls für lysosomale Enzyme typische pH-Optima zwischen 4,0 und 5,0 finden sich bei der im menschlichen Gewebe weitverbreiteten N-Acetyl- β -Glucosaminidase A und B (26, 157). Bei Verwendung von 4-Methylumbelliferyl-acetamido- β -D-glucopyranoside als Substrat konnte außerdem eine Glucosaminidase C mit einem pH-Optimum von 5,8 bzw. 6 - 7 identifiziert werden (26, 118).

Die N-Acetyl- β -Glucosaminidase, eins der lysosomalen Markerenzyme, weist in den meisten Untersuchungen bei der Zöliakie erhöhte Aktivität auf (28, 116).

PETERS maß z.B. Werte von $2,12 \pm 0,15$ n moles/min/mg Protein bei Gesunden, $3,28 \pm 0,31$ n moles/min/mg Protein bei unbehandelter Zöliakie und $2,71 \pm 0,25$ n moles/min/mg Protein bei behandelter Zöliakie, fand also einen signifikanten Anstieg der Enzymaktivitäten während der Erkrankung. SOULE (152) dagegen maß bei Gesunden eine Aktivität von $1,21 \pm 0,29$ n moles/min/mg Protein, bei Zöliakiekranken von $1,18 \pm 0,25$ n moles/min/mg Protein. Unsere Meßwerte lagen dagegen für gesunde Kinder bei $27,25 \pm 2,9$ n moles/min/mg Protein, für gesunde Erwachsene bei $33,09 \pm 10,34$ n moles/min/mg Protein, für Fälle unbehandelter Zöliakie bei $24,03 \pm$

2,37 n moles/min/mg Protein, behandelter Zöliakie bei $34,24 \pm 4,32$ n moles/min/mg Protein; Signifikanzen konnten nicht gefunden werden.

Saure Phosphatase (Anhang I,2,3,7,8 u. Abb.4)

Saure Phosphatase mit pH 4,0 schließlich fanden PADYKULA et al. im supranukleären Zytoplasma des absorptiven Zottenepithels, in den Panethzellen am Kryptengrund und in einzelnen Zellen der Lamina propria, wobei die Enzymaktivitäten den "dense-" und "multivesicular-bodies", einigen Golgi-Vesikeln und dem spärlichen "Smooth" endoplasmatischen Retikulum zuzuordnen sind (16,42,66,71,111,142,150). Zum Teil wird die Saure Phosphatase für einen echten Bestand der Mikrovilli gehalten; BARKA dagegen behauptet, daß sie normalerweise nicht in den Mikrovilli vorkommt (68,167). SAWANT (140) wiederum bezeichnet sie als ein Markerenzym der Lysosomen.

Durch Untersuchungen an Ratten konnte gezeigt werden, daß die Aktivitätsverteilung in Ileum und Jejunum flach ist, es außerdem allein im Ileum von Rattenbabies zu einem Abfall zwischen Mukosa- und Serosaseite des Dünndarms kommt, sonst kein Aktivitätsunterschied zwischen den Wandschichten besteht (106).

PETERS (118) Meßwerte waren für Gesunde $16,2 \pm 2,1$ n moles/min/mg Protein, für Patienten mit unbehandelter Zöliakie $22,5 \pm 2,1$ n moles/min/mg Protein, mit behandelter Zöliakie $14,9 \pm 3,2$ n moles/min/mg Protein. Bei ihm kam es also zu signifikantem Aktivitätsanstieg bei unbehandelter gegenüber der behandelten Erkrankung.

Wir fanden bei gesunden Kindern Aktivitäten von $24,78 \pm 2,11$ n moles/min/mg Protein, bei gesunden Erwachsenen $25,08 \pm 4,16$ n moles/min/mg Protein. Bei unbehandelter Zöliakie lagen die Werte bei $27,41 \pm 2,92$ n moles/min / mg Protein, bei behandelter bei $18,45 \pm 4,89$ n moles/min/mg Protein. Es fand sich also, ähnlich den Ergebnissen von PETERS, im Vergleich zur normalen Schleimhaut signifikant erniedrigte Enzymaktivität nur bei behandelter Erkrankung.

Alkalische Phosphatase (Anhang I,2,3,7,8 u. Abb.4)

Wie üblich, galt auch für diese Arbeit die Alkalische Phosphatase als Markerenzym für den Bürstensaum (34, 93,142).

Die Aktivität der Alkalischen Phosphatase findet sich an der äußeren Oberfläche der Mikrovilli, dabei weiter spitzenwärts als die der Disaccharidasen, in den Seitenmembranen der Zotten, in den "dense-bodies" und deren Ausläufern, aber auch in multivesikulären Körperchen, im "striated border" und dem darunterliegenden homogenen Anteil des apikalen Zytoplasmas (31,43, 68,71,105,109,110).

In geringem Maß, oft gar nicht, ist die Alkalische Phosphatase in den Vesikeln des Golgi-Apparates nachzuweisen, während sie in den Golgi-Zisternen immer fehlt (44,71). Ebenfalls nicht nachweisbar ist Enzymaktivität in der unteren Kryptenhälfte der Dünndarmschleimhaut. Erst während der Wanderung der Zellen hin zur Zottenspitze, kommt es zu beständigem Aktivitätsanstieg, zwischen Zottenbasis und -spitze um das 10- bis 15-fache (24,44,156).

Auch während der Entwicklung des Intestinums ist die Aktivitätszunahme rasch und deutlich (99,105).

Ort der höchsten Enzymaktivität ist das proximale Jejunum, und hier die apikale Zottenregion reifer Enterozyten (89,99,105,109). Zum distalen Ileum hin kommt es zum Aktivitätsabfall (7).

Die Alkalische Phosphatase ist darüber hinaus Teil des Proteinmantels der Bürstensaummembran, ihre Aktivität damit Maß der digestiv-absorptiven Oberfläche (34,93). Wegen des Vorkommens in "dense-bodies" ist auch eine Zugehörigkeit zu den lysosomalen Enzymen möglich (71).

Allgemein hydrolysiert das Enzym Phosphatester bei einem pH-Optimum von etwa 9,0 (89).

Es scheint zwei Gruppen des Enzyms zu geben. Die eine zeigt Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr und ist, verglichen mit ihrer Aktivität bei kohlenhydratreicher Kost, signifikant erhöht bei fett- und eiweißreicher Ernährung, fällt während längerer Hungerperioden deutlich ab. Die andere Gruppe ändert ihre Aktivität nicht und ist auch nach langen Fastenperioden nachzuweisen (150).

PADYKULA et al 1961 behauptete, daß trotz stark veränderter Bürstensaumregion bei der Zöliakie die Alkalische Phosphatase normal aktiv bliebe. BOOTH und RIECKEN fanden einen deutlichen Abfall der Enzymaktivität (24,34,111,127).

Es scheint zum Teil sogar so, als sei die Alkalische Phosphatase als Markerenzym für den Bürstensaum durch die Veränderungen am stärksten betroffen und würde

auf etwa 25% ihrer Normalaktivität absinken (116, 118, 151).

Es lagen bei STROBER zum Beispiel die Aktivitäten für zöliakiekrankte Kinder bei 117 U und für gesunde Kontrollpersonen bei 384 U (156). Durch PLOTKIN wurden für die erwachsene Zöliakie Werte um 69,2 U angegeben (122). Unsere Meßergebnisse lagen für gesunde Kinder bei $42,79 \pm 3,29$ n moles/min/mg Protein, für gesunde Erwachsene bei $54,68 \pm 14,38$ n moles/min/mg Protein. Bei Kindern mit unbehandelter Zöliakie maßen wir $18,54 \pm 2,82$ n moles/min/mg Protein, bei behandelter Zöliakie $49,3 \pm 5,37$ n moles/min/mg Protein. Der Aktivitätsabfall zwischen unveränderter Mukosa und krankheitsspezifisch veränderter Schleimhaut war also bei uns hochsignifikant, wie es zu erwarten war.

5.2.2. Disaccharidasen

In durch biochemische Zellfraktionierung isolierten Bürstensäumen finden sich neben der Alkalischen Phosphatase auch Aminopeptidase, Enterokinase und in den Mukosazellen Disaccharidasen (25,66,89,97,115). Es überrascht daher nicht, bei der Zöliakie auch beachtliche Aktivitätsminderungen bei den kohlenhydratspaltenden Disaccharidasen vorzufinden, welche allerdings der Alkalischen Phosphatase nicht parallel laufen.

Bei den Disaccharidasen werden 5- α -Glucosidasen, entsprechend Maltasen, mit einem pH-Optimum um 5,8 und 2 β -Glucosidasen bzw. Laktasen unterschieden (9,11,92,96,147).

Die Maltasen 3 und 4 haben zusätzliche Saccharase-, Maltase 5 zusätzliche Palatinase- und Isomaltase-Aktivität, während die beiden Laktasen noch Cellobiase-

Aktivität besitzen (11,141,147). So wirken einige Enzyme auf mehrere Substrate, aber nur Maltose wird durch 5 Enzyme gespalten (39).

Zwischen einzelnen Enzymen bestehen enge Verbindungen: so sind Isomaltase und Maltase in ca. 50%, Invertase und Maltase in ca. 25% der Fälle korreliert (19,46).

Besonders enge, strukturelle und genetische Verbindungen, bzw. "fixierte Koppelungen" über Membranfragmente bestehen zwischen Saccharase und Isomaltase, Laktase und Phlorizin-Hydrolase. Sie liegen als sogenannte "Hyphenzyme" vor, was sich z.B. durch gleiches biologisches Verhalten und konstantes Verhältnis zueinander während Trennverfahren ausdrückt (11,89,122).

In der Darmschleimhaut zeigen die Disaccharidasen-Aktivitäten ein typisches Verteilungsmuster, sind in den Krypten sehr gering, steigen in den basalen Zottenanteilen steil an, bleiben so über fast die gesamte Zottenhöhe und nehmen an der Zottenspitze wieder ab (105). Die absoluten Enzym Spiegel sind außerdem gewöhnlich niedrig im Duodenum, steigen progredient an bis etwa 40 cm hinter dem Treitz'schen Winkel, wobei es bereits in den ersten 10 cm des Jejunums zu einem 40%igen Aktivitätsanstieg von Maltase, Sucrase und Laktase kommt, bleiben in Jejunum und proximalem Ileum konstant und fallen schließlich langsam wieder ab (14, 19,102,104,165).

Hierbei gibt es kleinere Unterschiede zwischen den einzelnen Enzymen: Während zum Beispiel Maltase, Isomaltase und Sucrase flache Maxima im proximalen und mittleren Dünndarm haben, dann auf etwa 50% im distalen Bereich abfallen, zeigt die Laktase ein ausgesprochenes Maximum im mittleren Dünndarm, finden sich nur

50% davon im proximalen Intestinum und stark erniedrigte Werte im distalen Ileum (7,63).

Alle Enzymaktivitäten allerdings sind signifikant mit den morphologischen Gegebenheiten verbunden, d.h. Enzymaktivitäten und zelluläre Veränderungen sind negativ korreliert (19,34,88,119,164).

Bei morphologisch unauffälliger Schleimhaut, ebenso bei Gruppierungen entsprechend dem Krankheitsbild, findet sich immer eine breite Streuung der Enzymaktivitäten, wobei das Verhältnis der einzelnen Enzyme zueinander relativ konstant bleibt: Maltase : Sucrase/Isomaltase : Laktase = 4 : 1/1 : 0,5.

Die weite Streuung ist zum Teil bedingt durch nicht genau definierte Entnahmeorte, zum Teil durch unterschiedliche Biopsietechnik, zum Teil auch dadurch, daß es sich beim sogenannten "Normalkollektiv" eben häufig doch um Personen mit gastrointestinalen Symptomen handelt, bzw. die Epithelzellen wohl unterschiedliche Reifegrade aufweisen (7,19,93,164).

Günstig ist, wie in unserer Untersuchung geschehen, einen fest definierten Entnahmeort zu wählen. Am Treitz'schen Winkel zum Beispiel reichen die Enzymwerte der Disaccharidasen aus, um Defekte eindeutig zu erkennen; auch das histologische Bild weicht hier bei generalisierter Erkrankung nicht von dem in anderen Abschnitten ab (18,102,104,149).

Wichtig ist ferner zu bedenken, daß peroral gewonnene Proben hauptsächlich aus Mukosa bestehen, ihre Enzymaktivitäten daher höher sind als die Meßwerte aus intraoperativ erhaltenen Proben, welche sich aus Mukosa und Submukosa zusammensetzen (11).

Bedeutend für die Höhe der Aktivitäten ist auch das Lebensalter, denn die spezifische Aktivität aller Disaccharidasen scheint während der ersten 18 Lebensmonate abzusinken; sie steigt wieder und erreicht mit Ausnahme der Laktase ihre Ausgangswerte. Zum Teil wird auch behauptet, die Aktivitäten von Maltase und Sucrase seien bei Kindern und Erwachsenen etwa gleich, oder aber die Werte seien bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen. Das wurde darauf zurückgeführt, daß die Biopsien bei Erwachsenen gewöhnlich aus dem Jejunum, bei Kindern oft aus dem Duodenum stammen (14,85,104). Insgesamt ist in diesem Zusammenhang die Tatsache bemerkenswert, daß in Deutschland 16% aller Erwachsenen laktasedefizient sind (133).

Der primäre, angeborene Disaccharidasemangel zählt zu den "inborn errors of metabolism", und beruht auf Aktivitätsminderung, nicht völligem Fehlen von Dünndarm-Disaccharidasen (36,144).

Für unsere Untersuchungen bedeutend ist der altersunabhängige sekundäre Enzymmangel, der symptomatisch auftritt, wenn andere Erkrankungen zu ausgeprägter Mukosaschädigung, auch zur Ausbildung einer dicken Schleimschicht im Dünndarm führen (36,47,93,164).

Am häufigsten ist die kindliche oder erwachsene Form der Zöliakie mit ihrem Verlust an Mukosaoberfläche und an Mikrovilli Ursache einer solch generellen, dabei reversiblen Enzymverminderung (24,25,75,85,159).

Besonders oft und rasch kommt es zu sekundärem absoluten oder relativen Laktasemangel, weniger zur Erniedrigung der Sucrase- und Isomaltase, am wenigsten der Maltase-Aktivität. Oft wird die Zöliakie erst auf Grund der Laktoseintoleranz manifest (13,25,47,85,165).

Die Erklärung dafür liegt zum Teil darin, daß dies Enzym bereits unter physiologischen Bedingungen die niedrigste Aktivität unter den Disaccharidasen besitzt, schon bei erhöhtem Zellumsatz erniedrigt ist, da zu seiner Synthese ein erhöhtes Maß an funktioneller Differenziertheit des Enterozyten erforderlich ist (18,22,79,165).

Auch erscheint die Laktase empfindlicher als andere Disaccharidasen, ist zum Beispiel relativ hitzelabil, kann durch wiederholtes Einfrieren und Auftauen, durch Ultraschallhomogenisation und durch Butanol-Extraktion freigesetzt werden (1,42,65,70).

Bei der Zöliakie beruht die Laktose-Malabsorption sowohl auf einem Mangel an Laktaseaktivität als auch auf der gleichzeitig bestehenden Monosaccharid-Malabsorption (149).

Es wurde zwar berichtet von einer negativen Korrelation zwischen Mukosamorphologie und Laktaseaktivität, zwischen klinischer Laktose-Intoleranz und maximalem Blutzuckeranstieg nach Laktose-Belastung, doch häufig findet man bei Kindern mit flacher Schleimhaut und niedrigem Laktasespiegel keine klinische Laktose-Intoleranz; somit keine sichere Korrelation zwischen Schwere der Mukosaschädigung und klinischem Bild (60).

Disaccharid-Belastungstests sind durch verschiedene Faktoren zu beeinflussen, ihr Ergebnis zu verfälschen, so zum Beispiel durch veränderte Motilität von Magen und Intestinum, Erkrankungen des Dünndarms und normale Variationen der Reaktion auf orale Zucker-Belastung. Zur sicheren Diagnostik brauchbarer, und weniger belastend, erscheint die quantitative enzymatische Untersuchung der Dünndarmmukosa (1,46,78,102,106).

Bei den berichteten Werten werden jeweils diejenigen Patienten als normal definiert, deren Mukosa histologisch unauffällig ist (104).

So liegen bei ASP (7) die Normalwerte von Maltase um 179 U/g Protein, von Isomaltase um 64 U/g Protein, von Saccharase um 49 U/g Protein, Trehalase um 17,0 U/g Protein und Laktase um 29 U/g Protein, wobei diese Biopsien am Treitz'schen Winkel entnommen wurden.

DUNPHY (46) dagegen gibt bei Schleimhautentnahme am Treitz'schen Winkel Maltaseaktivitäten von 266 U/g Naßgewicht, Invertaseaktivitäten von 87 U/g Naßgewicht, Isomaltaseaktivitäten von 97 U/g Naßgewicht und Laktaseaktivitäten von 44 U/g Naßgewicht an.

JENNINGS (75) Ergebnisse waren für erwachsene, gesunde Personen bei Schleimhautentnahme im proximalen Jejunum für Maltase 46 U/g Naßgewicht, für Sucrase 20,8 U/g Naßgewicht und für Laktase 12,9 U/g Naßgewicht, bei Schleimhautschädigung betrugen die Aktivitäten der Maltase 15,7 U/g Naßgewicht, der Sucrase 4,2 U/g Naßgewicht und der Laktase 2,0 U/g Naßgewicht.

SCHMERLING (149) entnahm seine Biopsien 15 cm hinter dem Treitz'schen Winkel. Seine Ergebnisse waren bei gesunden Kindern, gemessen in U/g Protein 362 für Maltase, 108 für Isomaltase, 101 für Saccharase und 21,5 für Laktase, bei gesunden Erwachsenen 539 für Maltase, 159 für Saccharase und 107 für Laktase. Bei akuter Zöliakie wurden durch ihn gemessen 46 U/g Protein Maltase, 17 U/g Protein Isomaltase, 15 U/g Protein Saccharase und 1,5 U/g Protein Laktase, bei behandelter Erkrankung 127 U/g Protein Maltase, 38 U/g Protein Isomaltase, 38 U/g Protein Saccharase und 7,5 U/g Protein Laktase.

LEBENTHAL (84,85) gibt für Gesunde bei Schleimhautgewinnung im distalen Duodenum an: Maltase $187,7 \pm 67,4$ U/g Protein, Sucrase $57,4 \pm 21,6$ U/g Protein, Palatinase $14,8 \pm 5,8$ U/g Protein und Laktase $33,6 \pm 19,5$ U/g Protein. Seine Ergebnisse bei unbehandelter Zöliakie sind Maltase $74,0 \pm 51,3$ U/g Protein, Sucrase $20,3 \pm 19,1$ U/g Protein, Palatinase $5,2 \pm 4,7$ U/g Protein und Laktase $6,1 \pm 3,8$ U/g Protein und bei behandelter Zöliakie Maltase $153,2 \pm 65$ U/g Protein, Sucrase $48,1 \pm 27,8$ U/g Protein, Palatinase $12,1 \pm 6,6$ U/g Protein und Laktase $14,4 \pm 10,2$ U/g Protein.

LUBOS (92) fand bei Biopsierung am Treitz'schen Winkel bei frisch diagnostizierter Zöliakie Aktivitäten von $11,44$ U/g Naßgewicht für Maltase, $2,38$ U/g Naßgewicht für Invertase und $0,17$ U/g Naßgewicht für Laktase, bei bereits durch glutenfreie Diät behandelter Erkrankung $28,2$ U/g Naßgewicht für Maltase, $6,26$ U/g Naßgewicht für Invertase und $0,14$ U/g Naßgewicht für Laktase.

PLOTKIN (122) schließlich fand bei seinen Untersuchungen für Erwachsene mit frischer Zöliakie Aktivitäten von $48,9$ U/g Protein für Maltase, $13,7$ U/g Protein für Isomaltase, $19,3$ U/g Protein für Invertase und $1,4$ U/g Protein für Laktase, bei behandelter Erkrankung lagen die Werte von Maltase bei $121,0$ U/g Protein, Isomaltase bei $31,1$ U/g Protein, Invertase bei $41,1$ U/g Protein und Laktase bei $16,9$ U/g Protein.

Durch den Vergleich unserer Werte mit den übrigen unterschiedlichen Aktivitätsangaben wird die weite Streuung der Disaccharidasenwerte und ihre Abhängigkeit vom Entnahmeort der Biopsie deutlich ($34,56,102$)

Die eigenen Ergebnisse entsprechen weitgehend denen von ASP und LEBENTHAL.

Deutlich signifikant zeigte sich bei uns die erwartete Aktivitätsabnahme aller 4 Disaccharidasen bei behandelten und insbesondere unbehandelten Zöliakie gegenüber dem gesunden Kollektiv. Sogar hochsignifikant war der Abfall der Aktivitäten bei der Zottenatrophie gegenüber der Normalschleimhaut.

Von den Ergebnissen anderer abweichend, auch den Erwartungen nicht entsprechend, war dagegen der signifikante Anstieg der Laktasewerte in entzündlich infiltrierter Schleimhaut gegenüber der Normalschleimhaut Gesunder, während signifikante Aktivitätserniedrigung bei den übrigen Disaccharidasenwerten vorlag.

5.3. Untersuchung zöliakiekranker Kinder vor und nach Glutenbelastung

Allgemein werden Zöliakie und sekundärer Disaccharidasenmangel mit glutenfreier Kost bzw. durch direkte Enzymsubstitution, zum Beispiel mit Laktase, behandelt. Abhängig zum Teil von der Genauigkeit der Diätenwendung, mehr von der Reaktionsfähigkeit der Mukosa selbst, kommt es zugleich mit der Erhöhung der Enzymaktivitäten zur Restitution der Schleimhaut (2,29,52,76,115,127). Am schnellsten und vollkommensten bessert sich der histologische Befund in den distalen, von vornherein weniger betroffenen Dünndarmabschnitten (81,127,135). Selten kommt es jedoch zur völligen Normalisierung von Gewebe und mit ihm verbundenen enzymatischen Aktivitäten (95).

Nach totaler Zottenatrophie etwa entwickelt sich entsprechend RIECKEN zum Teil auch nach jahrelanger glutenfreier Diät nur eine irreguläre, mit blatt- und fingerförmigen Zotten besetzte Schleimhautvariante, wird in anderen Fällen nur eine gyriforme Profilierung erreicht (127).

McNICHOLL beschreibt, daß von 36 Kindern nach 6-jähriger glutenfreier Ernährung nur 16 eine völlige Normalisierung, 20 noch immer zwar nur geringfügige Schleimhautveränderungen aufwiesen (94). Während bei Kindern aber immerhin eine völlige Normalisierung möglich ist, wird diese bei Erwachsenen nicht beobachtet (81,88). Bei ihnen normalisiert sich wohl die Epithelhöhe, auch die Anzahl der intraepithelialen Lymphozyten und Eosinophilen entspricht weitgehend dem Normalen; meist bleiben jedoch die Vermehrung der zytoplasmatischen RNS und der Lysosomen sowie eine herabgesetzte Laktaseaktivität bestehen (24,81,88,94).

Vor der morphologisch sichtbaren Reaktion kommt es oft zum Anstieg der vorwiegend im endoplasmatischen Retikulum vorliegenden Alkalischen Phosphatase, als Zeichen für die Neusynthese von Bürstensaumbestandteilen (24,49,52,156). Doch ihre Aktivität erreicht nach histologischer Normalisierung nur etwa 80% des Ausgangswertes, und oft bleiben auch alle Bürstensaumenzyme erniedrigt (25,116,149,164).

Hier wird zum Beispiel beschrieben, daß die α -Glucosidaseaktivität nach 15 monatelanger Behandlung nur 60% des Normalwertes erreichte, daß die Laktase oft noch nach 10 Jahren deutlich erniedrigt ist (4,94,149). In anderen Untersuchungen wird wieder von einer raschen Erholung sämtlicher Enzyme innerhalb einer Woche unter glutenfreier Diät berichtet, wobei sich ihre Aktivitäten den Normalwerten annähern, bzw. die Saure Phosphatase, die saure Diesterase und die Maltase Normalwerte erreichen (119,122,129,169).

Bei Patienten, die längere Zeit glutenfrei ernährt wurden, führt erneute Gliedingabe jedenfalls innerhalb von

Stunden zu deutlichen morphologischen Veränderungen. Es kommt zum Untergang von Epithelzellen, zur Verdickung der Zellmembranen, zur signifikanten Zunahme der mittleren Zellgesamtmenge in der Lamina propria (10,52,94). Die mittlere Lymphozytenmenge in der Lamina propria ist dabei nicht erhöht; doch intraepitheliale Lymphozyten, Plasmazellen und Eosinophile sind vermehrt und es finden sich Neutrophile, welche normalerweise hier nicht vorkommen (10,81).

RISDON berichtet, daß es bei 13 von 20 untersuchten Kindern, die unter glutenfreier Kost Normalbefunde aufwiesen, bei erneuter Zufuhr von glutenhaltiger Nahrung zu einem merklichen Abfall des Oberflächen-Volumen-Verhältnisses kam (130). CAMERON erwähnt dementgegen aber auch, daß bei manchen behandelten Kindern erneute Glutenzufuhr nicht mehr zu morphologischen und enzymatischen Veränderungen führt (29). Bei erneut festgestelltem Auftreten histologischer Veränderungen maß EGON-MITCHELL nach Glutenbelastung im Jejunum Zöliakiekranker Enzymaktivitäten von $62,8 \pm 21,6$ U/g Protein für Laktase, $86,9 \pm 30,1$ U/g Protein für Sucrase und von $28,9 \pm 7,4$ U/g Protein für Alkalische Phosphatase (49). Am eindrucksvollsten fand SINAASAPPEL bei Glutenbelastung nach Diät die Erniedrigung von Maltase und Alkalischer Phosphatase, war auch der Laktaseabfall bemerkenswert, wenn auch wegen der weiten Streuung der Normalwerte nicht ebenso beeindruckend (151). Demgegenüber kam es in unserer Untersuchung von 15 zöliakiekranken Kindern vor und nach Glutenbelastung nur bei der Alkalischen Phosphatase und der N-Acetyl- β -Glucosaminidase zum signifikanten Aktivitätsabfall, bei α -Glucosidase zur auffälligen, nicht signifikanten Erhöhung. Die Laktase zeigte bei uns einen signifikanten Anstieg, wie auch die Werte der sauren β -Galaktosidase signifikant erhöht waren. Oben war be-

reits eine signifikante Aktivitätssteigerung der Laktase in entzündlich infiltrierter gegenüber normaler Schleimhaut aufgefallen und nach 4-wöchiger Gliadinbelastung könnte die sicherlich ausgeprägte entzündliche Komponente der Mukosaveränderungen unsere Ergebnisse verständlich machen. Dementgegen stehen unsere histologischen Befunde. Während vor der Glutenexposition 5 oder 15 gliadinfrei ernährte Kinder normale und 10 geringgradig entzündlich veränderte Schleimhautverhältnisse aufwiesen, zeigten nach der Belastung nur noch 2 normale Dünndarmschleimhaut. Bei 4 Kindern fanden sich geringgradig entzündliche Veränderungen und bei 5 partielle, bei 3 subtotale und bei 1 Kind totale Zottenatrophie.

5.4. Lamblasis

Erwähnenswert sind schließlich noch unsere Untersuchungen bei 6 Kindern mit Lamblasis. Die Biopsien solcher Kinder zeigen meist normale Schleimhautbefunde. Dennoch entsteht meist ein deutlicher, durch Therapie reversibler Disaccharidasenmangel, insbesondere ein Abfall der Laktaseaktivität (47,60,75). In diesem Zusammenhang wurde auch die Möglichkeit in Erwägung gezogen, daß die Lamblen die Laktase blockierten (168). JENNINGS maß in Dünndarmbiopsien von Kindern mit Lamblasis Laktaseaktivitäten von 4,6 U/g Protein, eine Sucraseaktivität von 9,9 U/g Protein und Maltaseaktivität von 30,2 U/g Protein. In unseren Meßergebnissen fanden sich gegenüber Normalwerten die β -Glucosidase signifikant, die Aktivitäten sämtlicher Disaccharidasen deutlich erniedrigt (Trend $2p < 0,1$).

6. Anhang I: Proteingehalt und Aktivität lysosomaler Enzyme
1 (mg/g Frischgewicht bzw. nmoles/min/mg Protein)

- Kinder - zu den Abbildungen

Histologie	n	Protein	n	NAß-Glu- cosemini.	n	α-Gluco- sidase	n	ß-Gluco- sidase
normale Schleim- haut gesamt	40	109,89 ±5,25	33	27,25 ±2,90	36	1,29 ±0,12	36	0,30 ±0,03
normale Schleimhaut ohne Zöliakie	29	111,13 ±6,56	24	27,27 ±3,53	26	1,41 ±0,14	26	0,31 ±0,03
normale Schleimhaut mit behandelter Zöli- akie	9	107,53 ±9,65	8	29,06 ±5,59	8	1,05 ±0,27	8	0,27 ±0,05
entzündlich infiltrier- te Schleimhaut gesamt	32	114,10 ±5,82	28	25,40 ±2,67	28	1,28 ±0,16	28	0,23 ±0,02
geringgradig entzün- dete Schleimhaut gesamt	21	114,41 ±8,24	18	27,11 ±3,86	18	1,49 ±0,22	18	0,23 ±0,02
geringgradig entzündete Schleimhaut ohne Zöliakie	16	118,57 ±10,60	13	24,77 ±3,52	14	1,79 ±0,22	14	0,24 ±0,03
geringgradig entzündete Schleimhaut mit be- handelter Zöliakie	7	116,74 ±17,76	7	40,16 ±6,38	6	0,68 ±0,16	6	0,23 ±0,04
mäßiggradig entzündete Schleimhaut gesamt	11	113,51 ±6,78	10	22,34 ±2,80	10	0,91 ±0,17	10	0,23 ±0,03
mäßiggradig entzündete Schleimhaut ohne Zöliakie	9	117,24 ±7,79	8	24,38 ±3,81	7	1,08 ±0,21	8	0,23 ±0,04
mäßiggradig entzündete Schleimhaut mit behan- delter Zöliakie	1	96,00	1	17,41	1	0,74	1	0,27
Zottenatrophie gesamt	32	103,01 ±7,43	32	26,59 ±2,26	31	0,83 ±0,09	31	0,25 ±0,03
partielle Zottenatro- phie gesamt	9	97,04 ±14,91	9	29,40 ±3,63	9	0,90 ±0,19	9	0,24 ±0,05
partielle Zottenatro- phie ohne Zöliakie+1 Fall subtotalae Zotten- atrophie ohne Zöliakie	4	125,25 ±24,97	4	24,22 ±5,68	4	0,45 ±0,06	4	0,16 ±0,05
subtotale Zottenatro- phie gesamt	12	101,38 ±21,78	12	27,59 ±4,26	12	0,98 ±0,15	12	0,23 ±0,04
totale Zottenatrophie =unbehandelte Zöliakie	11	109,99 ±17,38	11	23,19 ±3,71	10	0,57 ±0,09	10	0,30 ±0,08
behandelte Zöliakie gesamt	16	111,56 ±9,19	15	24,24 ±4,32	14	0,89 ±0,17	14	0,25 ±0,03
unbehandelte Zöliakie gesamt	18	103,99 ±10,95	18	24,03 ±2,37	17	0,76 ±0,10	17	0,28 ±0,05
Lambliasis	6	106,27 ±5,31	5	21,86 ±3,66	6	1,10 ±0,35	6	0,15 ±0,02

(Mittelwert ± Standardabweichung des Mittelwertes)
n = Anzahl der Beobachtungen

Anhang I: Aktivität lysosomaler Enzyme (nmoles/min/mg Protein)

2 - Kinder - zu den Abbildungen
(Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes)

Histologie	n	α -Galac- tosidase	n	β -Galac- tosidase	n	Saure Phosphat.	n	Alkal. Phosphat.
normale Schleim- haut gesamt	37	2,30 $\pm 0,19$	36	1,22 $\pm 0,14$	34	24,78 $\pm 2,11$	35	42,79 $\pm 3,29$
normale Schleim- haut ohne Zöliakie	27	2,12 $\pm 0,20$	27	1,31 $\pm 0,15$	25	26,06 $\pm 2,19$	25	40,02 $\pm 4,01$
normale Schleim- haut mit behandelter Zöliakie	8	2,40 $\pm 0,36$	8	0,69 $\pm 0,13$	7	21,49 $\pm 6,76$	8	52,54 $\pm 5,92$
entzündlich infil- trierte Schleimhaut gesamt	27	3,03 $\pm 0,29$	28	1,24 $\pm 0,19$	23	22,49 $\pm 2,67$	29	41,59 $\pm 3,94$
geringgradig entzün- dete Schleimhaut gesamt	18	3,67 $\pm 0,56$	18	1,32 $\pm 0,25$	15	24,58 $\pm 3,26$	18	46,89 $\pm 4,95$
geringgradig entzün- dete Schleimhaut ohne Zöliakie	13	2,53 $\pm 0,20$	15	1,87 $\pm 0,35$	--	-- --	14	46,64 $\pm 5,04$
geringgradig entzün- dete Schleimhaut mit behandelter Zöliakie	7	5,40 $\pm 1,16$	6	0,48 $\pm 0,19$	3	11,37 $\pm 1,77$	6	44,97 $\pm 10,15$
mäßiggradig entzün- dete Schleimhaut gesamt	10	2,64 $\pm 0,36$	10	1,11 $\pm 0,30$	8	18,58 $\pm 4,60$	10	32,05 $\pm 5,60$
mäßiggradig entzün- dete Schleimhaut ohne Zöliakie	8	2,50 $\pm 0,37$	8	1,25 $\pm 0,36$	6	20,95 $\pm 5,85$	8	29,99 $\pm 5,39$
mäßiggradig entzün- dete Schleimhaut mit behandelter Zöliakie	1	4,50	1	0,54	1	8,01	1	17,7
Zottenatrophie gesamt	32	3,02 $\pm 0,30$	30	1,41 $\pm 0,21$	30	26,80 $\pm 2,57$	29	19,62 $\pm 1,86$
partielle Zottenatro- phie gesamt	9	2,43 $\pm 0,22$	9	1,19 $\pm 0,19$	9	29,40 $\pm 5,27$	9	18,07 $\pm 3,37$
partielle Zottenatro- phie ohne Zöliakie+1 Fall subtotale Zotten- atrophie ohne Zöliakie	4	2,32 $\pm 0,56$	4	0,82 $\pm 0,15$	4	32,03 $\pm 10,32$	4	9,58 $\pm 1,50$
subtotale Zotten- atrophie	12	2,26 $\pm 0,34$	12	1,19 $\pm 0,22$	12	34,42 $\pm 3,63$	11	19,63 $\pm 2,79$
totale Zottenatrophie =unbehandelte Zöliakie	11	4,03 $\pm 0,67$	9	1,94 $\pm 0,60$	9	21,48 $\pm 3,47$	9	20,04 $\pm 4,20$
behandelte Zöliakie gesamt	15	3,80 $\pm 0,68$	14	0,6 $\pm 0,11$	10	18,45 $\pm 4,89$	14	49,30 $\pm 5,37$
unbehandelte Zöliakie gesamt	18	3,29 $\pm 0,47$	16	1,66 $\pm 0,37$	16	27,41 $\pm 2,92$	15	18,54 $\pm 2,82$
Lambliasis	6	2,72 $\pm 0,39$	6	1,47 $\pm 0,57$	5	22,06 $\pm 4,30$	6	27,56 $\pm 6,43$

Anhang I: Proteingehalt und Aktivität lysosomaler Enzyme
3 (mg/g Frischgewicht bzw. nmoles/min/mg Protein)

- Erwachsene -

Histologie	n Protein	n NAB-Glu- cosamini	n α -Gluco- sidase	n β -Gluco- sidase
normale Schleimhaut	6 160,6 $\pm 37,9$	5 33,09 $\pm 10,34$	5 1,02 $\pm 0,21$	6 0,30 $\pm 0,08$
entzündlich in- filtrierte Schleim- haut gesamt	14 120,31 $\pm 12,91$	13 39,03 $\pm 5,88$	14 1,13 $\pm 0,20$	12 0,24 $\pm 0,05$
geringgradig ent- zündete Schleimhaut	6 127,78 $\pm 17,13$	6 40,57 $\pm 8,98$	6 0,80 $\pm 0,23$	5 0,28 $\pm 0,12$
mäßiggradig ent- zündete Schleimhaut	8 114,70 $\pm 19,34$	7 37,7 $\pm 9,08$	8 1,38 $\pm 0,29$	7 0,20 $\pm 0,03$
Morbus Whipple	2 178,8 $\pm 29,13$	2 33,55 $\pm 12,45$	2 1,99 $\pm 1,22$	2 0,30 $\pm 0,06$
	n α -Galac- tosidase	n β -Galac- tosidase	n Saure Phosphat.	n Alkal. Phosphat.
normale Schleimhaut	6 3,45 $\pm 0,59$	6 1,03 $\pm 0,23$	6 25,08 $\pm 4,16$	6 54,68 $\pm 14,38$
entzündlich in- filtrierte Schleim- haut gesamt	13 3,33 $\pm 0,47$	12 1,70 $\pm 0,36$	13 28,73 $\pm 5,84$	13 32,79 $\pm 5,68$
geringgradig ent- zündete Schleimhaut	5 2,33 $\pm 0,74$	5 1,42 $\pm 0,48$	5 18,63 $\pm 5,89$	5 32,24 $\pm 12,27$
mäßiggradig ent- zündete Schleimhaut	8 3,95 $\pm 0,53$	7 1,90 $\pm 0,53$	8 35,42 $\pm 8,28$	8 33,14 $\pm 6,0$
Morbus Whipple	2 5,03 $\pm 0,13$	2 2,98 $\pm 1,92$	2 53,3 $\pm 32,40$	2 30,30 $\pm 0,44$

(Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes)
n = Anzahl der Beobachtungen

Anhang I: Aktivität der Disaccharidasen ($\mu\text{moles/min/g Protein}$)

4 - Kinder

Histologie	Anzahl	Protein	Maltase	Isomaltase	Saccharase	Laktase
normale Schleimhaut gesamt	29	95,47 -8,36	170,66 -18,96	47,24 -5,13	51,65 -5,43	20,94 -2,78
normale Schleimhaut ohne Zöliakie	19	97,52 +11,81	190,91 -25,42	54,08 +6,62	57,21 -6,61	33,46 -8,04
normale Schleimhaut mit behandelter Zöliakie	8	101,25 -12,10	128,96 -23,63	35,20 -8,19	39,61 +11,26	12,33 -2,84
entzündlich infiltrierende Schleimhaut gesamt	21	126,85 -9,93	121,64 -25,73	31,63 -4,79	35,51 -5,21	20,15 -7,65
geringgradig entzündete Schleimhaut gesamt	14	135,39 -12,67	146,56 -35,61	37,23 -6,11	41,01 -6,52	13,97 -3,06
geringgradig entzündete Schleimhaut ohne Zöliakie	11	142,40 -16,18	139,66 -37,81	36,76 -7,03	44,58 -7,53	15,48 -3,78
geringgradig entzündete Schleimhaut mit behandelter Zöliakie	4	111,35 -12,10	142,40 -82,38	33,55 +11,90	28,60 -8,39	9,10 +2,51
mäßiggradig entzündete Schleimhaut gesamt	7	109,79 -14,68	71,80 -22,53	20,44 -6,05	22,65 -6,28	33,55 -23,80
mäßiggradig entzündete Schleimhaut ohne Zöliakie	5	104,70 -25,65	80,94 +29,95	21,32 -7,91	25,28 -9,07	48,45 +34,55

(Mittelwert[†]-Standardabweichung des Mittelwertes)

Anhang I: Proteingehalt und Aktivität der Disaccharidasen
5 (mg/ g Frischgewicht bzw. μ moles/min/g Protein)

- Kinder

Histologie	Anzahl	Protein	Maltase	Isomaltase	Saccharase	Lactase
Zottenatrophie gesamt	21	110,59 -11,09	96,23 +20,61	27,92 +5,47	29,66 +5,89	8,85 +2,17
partielle Zottenatrophie gesamt	6	97,78 +19,97	96,92 +37,07	29,32 +12,47	29,32 +11,46	15,82 +5,55
partielle Zottenatrophie+1 Fall subtotale Zottenatrophie	3	95,50 +32,51	64,10 -38,45	47,67 +21,27	36,97 +21,05	20,77 +10,09
subtotale Zottenatrophie gesamt	9	114,53 +15,45	115,04 +36,45	51,61 +8,66	58,87 +11,55	8,22 +5,18
subtotale Zottenatrophie mit unbehandelter Zöliakie	7	115,43 +15,85	157,84 +40,95	57,83 +10,26	47,29 +15,22	9,86 +5,91
totale Zottenatrophie gesamt (=unbehandelte Zöliakie)	6	114,93 +21,58	74,05 +35,85	21,58 +8,46	18,15 +1,17	4,85 +1,65
behandelte Zöliakie	12	106,78 +9,88	155,44 +31,12	34,65 +6,43	35,91 +7,92	11,25 +2,05
unbehandelte Zöliakie	12	111,18 -11,05	114,85 -29,49	51,75 -6,50	35,91 -8,24	10,62 -5,30
Lambliasis	3	111,00 +9,17	15,83 +6,81	20,73 +10,73	25,40 -8,32	5,27 +0,84

(Mittelwert[†]-Standardabweichung des Mittelwertes)

Anhang I: Aktivität der Disaccharidasen ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ Protein)

6 - Erwachsene

Histologie	Anzahl	Protein	Maltase	Isomaltase	Saccharase	Lactase
normale Schleimhaut	4	123,38 -13,36	228,00 -41,31	90,35 +35,18	63,23 -12,03	26,63 -13,05
entzündlich infiltrierte Schleimhaut	9	115,56 -13,82	185,00 -30,65	43,39 -6,34	44,33 -9,47	11,33 -3,57
geringgradig entzündete Schleimhaut	3	123,33 -20,20	175,20 -72,37	52,73 -4,81	65,77 -19,81	11,85 -10,16
mäßiggradig entzündete Schleimhaut	6	110,90 -19,95	129,50 -28,05	38,88 -8,88	23,62 -8,24	11,07 -3,17
Morbus Whipple	2	99,75 +26,25	132,50 +50,50	37,00 +16,50	25,45 +11,35	17,30 +4,10

(Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes)

Anhang I : Proteingehalt und Aktivität lysosomaler Enzyme
 7 zöliakiekranker Kinder vor und nach Gliadinbe-
 lastung - verbundene Stichproben

vor Gliadinbelastung			
Protein bzw. Enzym	Gesamtgruppe	Gruppe mit ver- ändertem histolo- gischen Befund nach Belastung	Gruppe mit un- verändertem hi- stologischen Befund
Protein	10/106,60 $\pm$ 6,27	5/ 93,18 $\pm$ 2,27	5/120,02 $\pm$ 9,04
N-Acetyl- β -Glu- cosaminidase	8/ 37,36 $\pm$ 6,75	4/ 40,13 $\pm$ 4,96	4/ 34,58 $\pm$ 11,98
α -Glucosidase	7/ 0,43 $\pm$ 0,05	3/ 0,44 $\pm$ 0,11	4/ 0,42 $\pm$ 0,04
β -Glucosidase	7/ 0,28 $\pm$ 0,08	4/ 0,20 $\pm$ 0,06	3/ 0,38 $\pm$ 0,15
α -Galactosidase	8/ 3,99 $\pm$ 0,75	4/ 4,20 $\pm$ 1,05	4/ 3,78 $\pm$ 1,22
β -Galactosidase	7/ 0,32 $\pm$ 0,09	4/ 0,16 $\pm$ 0,04	3/ 0,53 $\pm$ 0,13
Saure Phospha- tase	- - -	- - -	- - -
Alkalische Phosphatase	8/ 61,49 $\pm$ 5,29	5/ 61,86 $\pm$ 7,27	3/ 60,89 $\pm$ 7,24
nach Gliadinbelastung			
Protein	10/106,02 $\pm$ 8,29	5/101,52 $\pm$ 3,73	5/111,23 $\pm$ 16,83
N-Acetyl- β -Glu- cosaminidase	7/ 1,14 $\pm$ 0,31	3/ 0,69 $\pm$ 0,25	4/ 1,49 $\pm$ 0,45
α -Glucosidase	7/ 1,14 $\pm$ 0,31	3/ 0,69 $\pm$ 0,25	4/ 1,49 $\pm$ 0,45
β -Glucosidase	7/ 0,21 $\pm$ 0,04	4/ 0,17 $\pm$ 0,05	3/ 0,27 $\pm$ 0,04
α -Galactosidase	8/ 4,12 $\pm$ 0,46	4/ 3,79 $\pm$ 0,66	4/ 4,45 $\pm$ 0,67
β -Galactosidase	7/ 1,39 $\pm$ 0,33	4/ 1,21 $\pm$ 0,33	3/ 1,65 $\pm$ 0,71
Saure Phospha- tase	- - -	- - -	- - -
Alkalische Phosphatase	8/ 37,64 $\pm$ 6,12	5/ 37,25 $\pm$ 7,88	3/ 38,29 $\pm$ 11,94

(Anzahl/Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes)
 (mg/g Frischgewicht bzw. nmoles/min/mg Protein)

Anhang I: Proteingehalt und Aktivität lysosomaler Enzyme
8 zöliakiekranker Kinder vor und nach Gliadinbelastung - ungepaarte Stichproben

Protein bzw. Enzym	vor Gliadinbelastung		
	Gesamtgruppe	Gruppe mit ver- ändertem histolo- gischen Befund nach Belastung	Gruppe mit un- verändertem hi- stologischen Befund
Protein	15/101,57 $\pm$ 4,96	6/ 95,55 $\pm$ 2,15	9/106,59 $\pm$ 7,89
N-Acetyl- β -Glu- cosaminidase	14/ 34,95 $\pm$ 4,59	6/ 35,72 $\pm$ 6,88	8/ 34,37 $\pm$ 6,56
α -Glucosidase	11/ 0,54 $\pm$ 0,07	4/ 0,47 $\pm$ 0,09	7/ 0,57 $\pm$ 0,11
β -Glucosidase	11/ 0,26 $\pm$ 0,07	5/ 0,19 $\pm$ 0,05	6/ 0,33 $\pm$ 0,09
α -Galactosidase	12/ 4,61 $\pm$ 0,84	5/ 5,50 $\pm$ 1,53	7/ 3,97 $\pm$ 0,97
β -Galactosidase	12/ 0,77 $\pm$ 0,30	6/ 0,31 $\pm$ 0,12	6/ 1,24 $\pm$ 0,54
Saure Phospha- tase	5/ 23,78 $\pm$ 9,61	1/ 12,63	4/ 26,57 $\pm$ 11,87
Alkalische Phosphatase	13/ 49,41 $\pm$ 6,20	6/ 61,50 $\pm$ 5,95	7/ 39,04 $\pm$ 8,88
Protein	nach Gliadinbelastung		
N-Acetyl- β -Glu- cosaminidase	12/100,96 $\pm$ 7,85	6/ 95,27 $\pm$ 6,96	6/106,66 $\pm$ 14,48
α -Glucosidase	11/ 21,24 $\pm$ 2,50	5/ 21,41 $\pm$ 3,59	6/ 21,10 $\pm$ 3,79
β -Glucosidase	12/ 1,18 $\pm$ 0,20	6/ 0,83 $\pm$ 0,21	6/ 1,54 $\pm$ 0,29
α -Galactosidase	12/ 0,26 $\pm$ 0,03	6/ 0,23 $\pm$ 0,05	6/ 0,29 $\pm$ 0,04
β -Galactosidase	11/ 3,59 $\pm$ 0,43	5/ 3,51 $\pm$ 0,59	6/ 3,66 $\pm$ 0,66
Saure Phospha- tase	11/ 1,33 $\pm$ 0,21	5/ 1,13 $\pm$ 0,53	6/ 1,50 $\pm$ 0,35
Alkalische Phosphatase	11/ 22,69 $\pm$ 4,61	5/ 27,13 $\pm$ 8,05	6/ 18,99 $\pm$ 3,79
	12/ 35,50 $\pm$ 5,87	6/ 34,28 $\pm$ 7,61	6/ 36,72 $\pm$ 9,69

(Anzahl/Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes)
(mg/g Frischgewicht bzw. nmoles/min/mg Protein)

Anhang I: Proteingehalt und Aktivität der Disaccharidasen

9 zöliakiekranker Kinder vor und nach Gliadinbelastung (mg/g Frischgewicht bzw. μ moles/min/g Protein)

- verbundene Stichproben

Protein bzw. Enzym	Gesamtgruppe	Gruppe mit ver- ändertem histolo- gischen Befund nach Belastung	Gruppe mit un- verändertem hi- stologischen Befund
vor Gliadinbelastung			
Protein	14/112,45 $\pm$ 8,50	7/104,00 $\pm$ 11,14	7/121,09 $\pm$ 12,83
Maltase	14/ 90,04 $\pm$ 24,10	7/ 72,14 $\pm$ 11,51	7/107,56 $\pm$ 47,76
Isomaltase	13/ 24,80 $\pm$ 5,01	6/ 22,78 $\pm$ 4,76	7/ 26,53 $\pm$ 8,91
Saccharase	13/ 26,09 $\pm$ 3,25	6/ 20,85 $\pm$ 3,71	7/ 30,59 $\pm$ 4,24
Lactase	13/ 11,52 $\pm$ 1,64	7/ 10,66 $\pm$ 2,14	6/ 12,52 $\pm$ 2,68
nach Gliadinbelastung			
Protein	14/167,14 $\pm$ 22,75	7/147,43 $\pm$ 18,15	7/186,86 $\pm$ 42,19
Maltase	14/ 53,61 $\pm$ 13,55	7/ 41,91 $\pm$ 13,55	7/ 65,30 $\pm$ 23,79
Isomaltase	13/ 20,28 $\pm$ 5,06	6/ 14,20 $\pm$ 5,99	7/ 25,49 $\pm$ 7,72
Saccharase	13/ 23,23 $\pm$ 7,38	6/ 15,32 $\pm$ 3,73	7/ 30,01 $\pm$ 13,25
Lactase	13/ 7,16 $\pm$ 1,55	7/ 6,44 $\pm$ 2,22	6/ 8,00 $\pm$ 2,30

- ungepaarte Stichproben

vor Gliadinbelastung			
Protein	16/108,63 $\pm$ 7,97	7/104,00 $\pm$ 11,14	9/112,22 $\pm$ 11,66
Maltase	16/ 82,95 $\pm$ 21,33	7/ 72,14 $\pm$ 11,51	9/ 95,94 $\pm$ 37,53
Isomaltase	16/ 23,32 $\pm$ 4,46	7/ 21,43 $\pm$ 4,25	6/ 24,79 $\pm$ 7,42
Saccharase	16/ 23,33 $\pm$ 3,12	7/ 19,23 $\pm$ 3,53	9/ 26,52 $\pm$ 4,72
Lactase	14/ 11,19 $\pm$ 6,61	7/ 10,66 $\pm$ 2,14	7/ 11,73 $\pm$ 2,40
nach Gliadinbelastung			
Protein	15/160,69 $\pm$ 21,14	7/147,43 $\pm$ 18,15	8/172,30 $\pm$ 37,25
Maltase	15/ 66,29 $\pm$ 17,44	7/ 41,91 $\pm$ 13,55	8/ 87,63 $\pm$ 29,38
Isomaltase	14/ 17,93 $\pm$ 4,37	6/ 10,33 $\pm$ 2,38	8/ 23,63 $\pm$ 6,94
Saccharase	14/ 22,61 $\pm$ 6,86	6/ 15,32 $\pm$ 3,73	8/ 28,08 $\pm$ 11,64
Lactase	15/ 6,61 $\pm$ 1,55	7/ 6,44 $\pm$ 2,22	8/ 6,76 $\pm$ 1,89

(Anzahl/Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes)

Anhang II: Statistische Ergebnisse - Proteingehalt und
1 Aktivität lysosomaler Enzyme und Disacchari-
dase - Kinder

statistisch verglichene Kollektive	Protein/Enzym	Signifikanz
normale Schleimhaut gesamt- ent- zündlich infiltrierte Schleimhaut gesamt	B-Glucosidase	2p 0,05 -
	α-Galactosi- dase	2p 0,05 +
	Protein (Di- saccharidasen)	2p 0,05 +
	Isomaltase	2p 0,05 -
normale Schleimhaut ohne Zöliakie - entzündlich infiltrierte Schleimhaut gesamt	B-Glucosidase	2p 0,05 -
	α-Galactosi- dase	2p 0,01 +
	Maltase	2p 0,05 -
	Isomaltase	2p 0,05 -
	Saccharase	2p 0,05 -
normale Schleimhaut gesamt - ge- ringgradig entzündete Schleim- haut gesamt	Lactase	2p 0,05 +
	α-Galactosi- dase	2p 0,05 +
	Protein (Di- saccharidasen)	2p 0,05 +
normale Schleimhaut ohne Zöliakie -geringgradig entzündete Schleim- haut gesamt	α-Galactosi- dase	2p 0,05 +
	Protein (Di- saccharidasen)	2p 0,05 +
normale Schleimhaut ohne Zöliakie - geringgradig entzündete Schleimhaut ohne Zöliakie	B-Galactosi- dase	2p 0,10 +
	Protein (Di- saccharidasen)	2p 0,05 +
	Lactase	2p 0,05 -
normale Schleimhaut gesamt - mäs- siggradig entzündete Schleimhaut gesamt	α-Glucosidase	2p 0,10 -
	Maltase	2p 0,05 -
	Saccharase	2p 0,05 -
normale Schleimhaut ohne Zöliakie - mäßiggradig entzündete Schleim- haut gesamt	Maltase	2p 0,05 -
	Isomaltase	2p 0,05 -
	Saccharase	2p 0,05 -
normale Schleimhaut ohne Zöliakie - mäßiggradig entzündete Schleim- haut ohne Zöliakie	α-Glucosidase	2p 0,001 -
	Maltase	2p 0,05 -
	Isomaltase	2p 0,05 +
	Saccharase	2p 0,05 -
geringgradig entzündete Schleim- haut ohne Zöliakie - geringgradig entzündete Schleimhaut mit behan- delter Zöliakie	Protein (lyso- somale Enzyme)	2p 0,05 -
	α-Glucosidase	2p 0,01 -
	B-Galactosi- dase	2p 0,05 -
	N-Acetyl-B- Glucosamini- dase	2p 0,05 +

+ = Anstieg, - = Abfall der Werte in der zweitgenannten
Gruppe gegenüber der ersten.

Die Signifikanzen sind auf Zweiseitigkeit (2p) ausgerichtet.

Anhang II: Statistische Ergebnisse - Proteingehalt und
2 Aktivität lysosomaler Enzyme und Disaccharidasen
- Kinder

statistisch verglichene Kollektive	Protein/Enzym	Signifikanz
normale Schleimhaut gesamt - totale Zottenatrophie = unbehandelte Zöliakie	α -Glucosidase	2p 0,001 -
	α -Galactosidase	2p 0,01 +
	Alkalische Phosphatase	2p 0,01 -
	Maltase	2p 0,05 -
	Isomaltase	2p 0,05 -
	Saccharase	2p 0,01 -
	Lactase	2p 0,05 -
normale Schleimhaut ohne Zöliakie - totale Zottenatrophie = unbehandelte Zöliakie	α -Glucosidase	2p 0,001 -
	α -Galactosidase	2p 0,001 +
	Alkalische Phosphatase	2p 0,01 -
	Maltase	2p 0,05 -
	Isomaltase	2p 0,05 -
	Saccharase	2p 0,05 -
entzündlich infiltrierte Schleimhaut gesamt - Zottenatrophie gesamt	Protein (lysosomale Enzyme)	2p 0,05 -
	α -Glucosidase	2p 0,05 -
	Alkalische Phosphatase	2p 0,001 -
	Lactase	2p 0,05 -
subtotale Zottenatrophie gesamt - totale Zottenatrophie = unbehandelte Zöliakie	α -Glucosidase	2p 0,05 -
	Saure Phosphatase	2p 0,05 -
normale Schleimhaut gesamt - behandelte Zöliakie gesamt	β -Galactosidase	2p 0,01 -
	Saure Phosphatase	2p 0,05 -
	Isomaltase	2p 0,10 -
	Lactase	2p 0,05 -
normale Schleimhaut gesamt - unbehandelte Zöliakie gesamt	α -Glucosidase	2p 0,05 -
	Alkalische Phosphatase	2p 0,001 -
	Maltase	2p 0,01 -
	Saccharase	2p 0,05 -
	Lactase	2p 0,05 -
normale Schleimhaut ohne Zöliakie - behandelte Zöliakie gesamt	α -Glucosidase	2p 0,05 -
	α -Galactosidase	2p 0,01 +
	β -Galactosidase	2p 0,01 -
	Saure Phosphatase	2p 0,05 -
	Isomaltase	2p 0,10 -
	Saccharase	2p 0,05 -
	Lactase	2p 0,05 -

+ = Anstieg, - = Abfall der Werte in der zweitgenannten Gruppe gegenüber der ersten.

Die Signifikanzen sind auf Zweiseitigkeit (2p) ausgerichtet.

Anhang II: Statistische Ergebnisse - Proteingehalt und
3 Aktivität lysosomaler Enzyme und Disacchari-
dasen - Kinder

statistisch verglichene Kollektive	Protein/Enzym	Signifikanz
normale Schleimhaut gesamt - Zottenatrophie gesamt	α -Glucosidase	2p 0,01 -
	α -Galactosidase	2p 0,05 +
	Alkalische Phosphatase	2p 0,001 -
	Maltase	2p 0,05 -
	Isomaltase	2p 0,05 -
	Saccharase	2p 0,05 -
	Lactase	2p 0,05 -
normale Schleimhaut ohne Zöliakie - Zottenatrophie gesamt	α -Glucosidase	2p 0,001 -
	Alkalische Phosphatase	2p 0,001 -
	Maltase	2p 0,01 -
	Isomaltase	2p 0,01 -
	Saccharase	2p 0,01 -
	Lactase	2p 0,01 -
normale Schleimhaut gesamt - partielle Zottenatrophie gesamt	Alkalische Phosphatase	2p 0,01 -
normale Schleimhaut ohne Zöliakie - partielle Zottenatrophie gesamt	α -Glucosidase	2p 0,10 -
	α -Galactosidase	2p 0,01 +
	Alkalische Phosphatase	2p 0,01 -
	Maltase	2p 0,10 -
	Saccharase	2p 0,05 -
	Lactase	2p 0,10 -
normale Schleimhaut ohne Zöliakie - partielle Zottenatrophie ohne Zöliakie+ 1 Fall subtotale Zottenatrophie ohne Zöliakie	α -Glucosidase	2p 0,05 -
	β -Glucosidase	2p 0,10 -
	Alkalische Phosphatase	2p 0,01 -
	Maltase	2p 0,10 -
normale Schleimhaut gesamt - subtotale Zottenatrophie gesamt	Saure Phosphatase	2p 0,05 +
	Alkalische Phosphatase	2p 0,001 -
	Lactase	2p 0,05 -
normale Schleimhaut ohne Zöliakie - subtotale Zottenatrophie gesamt	α -Glucosidase	2p 0,10 -
	Saure Phosphatase	2p 0,05 +
	Alkalische Phosphatase	2p 0,01 -
	Isomaltase	2p 0,10 -
	Lactase	2p 0,05 -

+ = Anstieg, - = Abfall der Werte in der zweitgenannten Gruppe gegenüber der ersten.

Die Signifikanzen sind auf Zweiseitigkeit (2p) ausgerichtet.

Anhang II: Statistische Ergebnisse - Proteingehalt und
4 Aktivität lysosomaler Enzyme und Disacchari-
dasen - Kinder

statistisch verglichene Kollektive	Protein/Enzym	Signifikanz
normale Schleimhaut ohne Zöliakie - unbehandelte Zöliakie gesamt	α -Glucosidase	2p 0,01 -
	α -Galactosidase	2p 0,05 +
	Maltase	2p 0,01 -
	Isomaltase	2p 0,05 -
	Saccharase	2p 0,05 -
	Lactase	2p 0,05 -
normale Schleimhaut ohne Zöliakie - normale Schleimhaut mit behan- delter Zöliakie	B-Galactosidase	2p 0,01 -
	Lactase	2p 0,05 -
behandelte Zöliakie gesamt- unbe- handelte Zöliakie gesamt	B-Galactosidase	2p 0,05 +
	Saure Phosphatase	2p 0,05 +
	Alkalische Phosphatase	2p 0,001 -
normale Schleimhaut gesamt - Lambliasis	B-Glucosidase	2p 0,05 -
	Alkalische Phosphatase	2p 0,10 -
	Maltase	2p 0,10 -
	Lactase	2p 0,10 -
normale Schleimhaut ohne Zöliakie - Lambliasis	B-Glucosidase	2p 0,05 -
	Maltase	2p 0,05 -
	Isomaltase	2p 0,10 -
	Saccharase	2p 0,10 -
	Lactase	2p 0,10 -

+ = Anstieg, - = Abfall der Werte in der zweitgenannten Gruppe gegenüber der ersten.

Die Signifikanzen sind auf Zweiseitigkeit (2p) ausgerichtet.

Anhang II: Statistische Ergebnisse - Proteingehalt und
5 Aktivität lysosomaler Enzyme und Disacchari-
dasen - Kinder verglichen mit Erwachsenen

statistisch verglichene Kollektive	Enzym/Protein	Signifikanz
normale Schleimhaut gesamt Kinder - normale Schleimhaut gesamt Er- wachsene	α -Galactosidase Maltase Isomaltase	2p 0,05 + 2p 0,05 + 2p 0,05 +
normale Schleimhaut ohne Zöliakie Kinder - normale Schleimhaut ge- samt Erwachsene	α -Galactosidase	2p 0,05 +
geringgradig entzündete Schleim- haut gesamt Kinder - geringgradig entzündete Schleimhaut gesamt Er- wachsene	Alkalische Phosphatase	2p 0,05 -
geringgradig entzündete Schleim- haut gesamt Erwachsene - mäßig- gradig entzündete Schleimhaut ge- samt Erwachsene	Maltase	2p 0,05 -

- vor und nach Gliadinbelastung - zöliakie-
kranke Kinder

Gesamtgruppe (ungepaarte Proben)	α -Glucosidase N-Acetyl- β - Glucosaminidase Protein (Di- saccharidasen) Lactase	2p 0,01 + 2p 0,05 - 2p 0,05 + 2p 0,05 -
Gruppe mit verändertem histolo- gischen Befund nach Belastung (ungepaarte Proben)	β -Galactosidase Protein (Di- saccharidasen) Isomaltase	2p 0,05 + 2p 0,10 + 2p 0,10 -
Gruppe mit unverändertem histo- logischen Befund (ungepaarte Proben)	α -Glucosidase	2p 0,01 +
Gesamtgruppe (gepaarte Proben)	α -Glucosidase β -Galactosidase N-Acetyl- β - Glucosaminidase Alkalische Phosphatase Protein (Di- saccharidasen) Lactase	2p 0,10 + 2p 0,05 + 2p 0,05 - 2p 0,05 - 2p 0,10 + 2p 0,05 +
Gruppe mit verändertem histo- logischen Befund (gepaarte Proben)	β -Galactosidase Maltase	2p 0,10 + 2p 0,05 -
Gruppe mit unverändertem histo- logischen Befund (gepaarte Proben)	α -Glucosidase	2p 0,10 +

+ = Anstieg, - = Abfall der Werte in der zweitgenannten
Gruppe gegenüber der ersten.
Die Signifikanzen sind auf Zweiseitigkeit (2p) ausgerichtet.

7; Literaturverzeichnis

- 1) Alpers D.H.:
Separation and isolation of rat and human
intestinal β -galactosidases.
J. Biol. Chem. 244: 1238-1246, 1969
- 2) Anderson C.M.:
Intestinal malabsorption in childhood.
Arch. Dis. Childh. 41: 571-596, 1966
- 3) Anderson C.M., Burke V., Messer M., Kerby K.R.:
Sugar intolerance and coeliac disease.
Lancet 1: 1322, 1966
- 4) Antonowicz I., Shwachman H.:
 β -galactosidase and β -glucuronidase activities
in intestinal mucosa of infants and children.
Pediatrics 47: 737-744, 1971
- 5) Ashford T.P., Porter K.R.:
Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes.
J. Cell. Biol. 12: 198-202, 1962
- 6) Asp N.-G., Dahlqvist A., Koldovský O.:
Human small-intestinal β -galactosidases.
Biochem. J. 114: 351-359, 1969
- 7) Asp N.-G., Gudmand-Høyer E., Andersen B.,
Berg N.-O., Dahlqvist A.:
Distribution of disaccharidases, alkaline phos-
phatase, and some intracellular enzymes along
the human small intestine.
Scand. J. Gastroenterol. 10: 647-651, 1975
- 8) Asp N.-G., Gudmand-Høyer E., Christiansen P.M.,
Dahlqvist A.:
Acid α -glucosidase from human gastrointestinal
mucosa - separation and characterization.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 33: 239-245, 1974
- 9) Asp N.-G., Dahlqvist A., Koldovský O.:
Small intestinal β -galactosidase activity.
Gastroenterology 58: 591-593, 1970

- 10) Asquith P.:
Cell mediated immunity in coeliac disease.
In: Coeliac disease 242-260
Hekkens W.Th.J.M., Pena A.S. ed.
H.E. Stenfert Kroese B.V., Leiden 1974
- 11) Auricchio S., Rubino A., Tosi R., Semenza G.,
Landolt M., Kistler H., Prader A.:
Disaccharidase activities in human intestinal
mucosa.
Enzymol. biol. clin. 3: 193-208, 1963
- 12) Auricchio S., Dahlqvist A., Semenza G.:
Solubilization of the human intestinal disac-
charidases.
Biochim. Biophys. Acta 73: 582-587, 1963
- 13) Auricchio S., Rubino A., Mürset G.:
Intestinal glycosidase activities in the human
embryo, fetus, and newborn.
Pediatrics 35: 944-954, 1965
- 14) Auricchio S., Rubino A., Prader A.:
Intestinal glycosidase activities in congenital
malabsorption of disaccharides.
J. Pediat. 66: 555-564, 1965
- 15) Baker P.G., Read A.E.:
Positive skin reactions to wheat, barley and
oats in coeliac disease.
In: Perspectives in coeliac disease 351-360
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore 1977
- 16) Barka T.:
Electron histochemical localization of acid
phosphatase activity in the small intestine
of mouse.
J. Histochem. Cytochem. 12: 229-238, 1964
- 17) Barr R.G., Perman J.A., Schoeller D.A., Watkins B.:
Breath tests in pediatric gastrointestinal
disorders: New diagnostic opportunities.
Pediatrics 62: 393-401, 1978

- 18) Begemann F.:
Lactasemangel als Ursache chronisch-rezidivierender Diarrhoen.
Med. Klin. 67: 233-239, 1972
- 19) Berg N.O., Dahlqvist A., Lindberg T., Nordén A.:
Correlation between morphological alterations and enzyme activities in the mucosa of the small intestine.
Scand. J. Gastroenterol. 8. 703-712, 1973
- 20) Beutler E., Villacorte D., Kuhl W., Quinto E., Srivastava S.K.:
Nonenzymatic conversion of human hexosaminidase A.
J. Lab. Clin. Med. 86: 195-203, 1975
- 21) Bloom S.R., Polak J.M., Besterman H.S.:
Gut hormone profile in coeliac disease: a characteristic pattern of pathology.
In: Perspectives in coeliac disease 399-408
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 22) Bock H.-E.:
Pathophysiologie, Band I
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1972
- 23) Booth C.C.:
Definition of adult coeliac disease.
In: Coeliac disease 17-22
Hekkens W.Th.J.M., Pena A.S. ed.
H.E. Stenfert Kroese B.V., Leiden, 1974
- 24) Booth C.C.:
Enterocyte in coeliac disease.
Br. Med. J. 3: 725-731, 1970
4: 14- 17, 1970
- 25) Borgström B., Dahlqvist A.:
Cellular localisation, solubilization and separation of intestinal glycosidases.
Acta Chem. Scand. 12: 1997-2006, 1958
- 26) Braidman I., Carroll M., Robinson D., Poenaru L., Weber A., Dreyfus J.C., Overdijk B., Hooghwinkel G.J.M.:
Characterisation of human N-acetyl-B-hexosaminidase C.
Febs Lett 41: 181-184, 1974

- 27) Bürgin-Wolff A., Hernandez R., Just M., Signer E.:
Immunofluorescent antibodies against gliadin:
a screening test for coeliac disease.
Helv. Paediatr. Acta 31: 375-380, 1976
- 28) Callahan J.W., Lassila E.L., Den Tandt W.,
Philippart M.:
alpha-N-acetyl-galactosaminidase: isolation,
properties and distribution of the human enzyme.
Biochem. Med. 7: 424-431, 1973
- 29) Cameron A.H., Astley R., Hallowell M., Rawson A.B.,
Miller C.G., French J.M., Hubble D.V.:
Duodeno-jejunal biopsy in the investigation of
children with coeliac disease.
Q. J. Med. 31: 125-140, 1962
- 30) Challacombe D.N., Dawkins P.D., Baker P.,
Robertson K.:
5-Hydroxytryptamine metabolism in patients with
coeliac disease.
In: Perspectives in coeliac disease 413-418
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 31) Clark B., Porteous J.W.:
The intracellular location and metal-ion activation
of the alkaline B-glycerophosphatase of rabbit
small intestine.
Biochem. J. 88: 20, 1963
- 32) Cornell H.J., Townley R.R.W.:
The effect of gliadin peptides on rat-liver
lysosomes in relation to the pathogenesis of
coeliac disease.
Clin. Chim. Acta 49: 181-188, 1973
- 33) Cornell H.J., Townley R.R.W.:
Investigation of possible intestinal peptidase
deficiency in coeliac disease.
Clin. Chim. Acta 43: 113-125, 1973
- 34) Crane R.K.:
Enzymes and malabsorption: a concept of brush
border membrane disease.
Gastroenterology 50: 254-262, 1966

- 35) Creamer B.:
Intestinal permeability as a screening-test
for mucosal damage.
In: Coeliac disease 348-349
Hekkens W.Th.J.M., Pena A.S. ed.
H.E. Stenfert Kroese B.V., Leiden, 1974
- 36) Dahlqvist A., Asp N.-G.:
Specific disaccharidase deficiency in adults.
Biochem. Soc. Trans. 3: 227-232, 1976
- 37) Dahlqvist A.:
Determination of maltase and isomaltase activities with a glucose-oxidase reagent.
Biochem. J. 80: 547-551, 1961
- 38) Dahlqvist A.:
Method for assay of intestinal disaccharidases.
Anal. Biochem. 7: 18-25, 1964
- 39) Dahlqvist A., Hammond J.B., Crane R.K., Dunphy J.V.,
Littman A.:
Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults.
Gastroenterology 45: 488-491, 1963
- 40) Dahlqvist A., Asp N.-G.:
Rat small-intestinal β -galactosidases.
Biochem. J. 103: 86-89, 1967
- 41) Desai I.D.:
Regulation of lysosomal enzymes. II. Reversible adaptation of intestinal acid hydrolases during starvation and realimentation.
Can. J. Biochem. 49: 170-176, 1971
- 42) Doell R.G., Kretchmer N.:
Studies of small intestine during development. I. Distribution and activity of β -galactosidase.
Biochim. Biophys. Acta 62: 353-362, 1962

- 43) Doell R.G., Kretchmer N.:
Studies of small intestine during development:
II. The intracellular location of intestinal
β-galactosidase.
Biochim. Biophys. Acta 67: 516-519, 1963
- 44) Dongen van J.M., Kooyman J., Visser W.J.,
Holt S.J., Galjaard H.:
The effect of increased crypt cell proliferation
on the activity and subcellular localization of
esterases and alkaline phosphatase in the rat
small intestine.
Histochem. J. 9: 61-75, 1977
- 45) Douglas A.P.:
Long term prognosis and relation to diets.
In: Coeliac disease 399-405
Hekkens W., Th., J.M., Pena A.S. ed.
H.E. Stenfert Kroese B.V., Leiden, 1974
- 46) Dunphy J.V., Littman A., Hammond J.B.,
Forstner G., Dahlqvist A., Crane R.K.:
Intestinal lactase deficit in adults.
Gastroenterology 49: 12-21, 1965
- 47) Durand P., Lamedica G.M.:
Disaccharide intolerance.
Helv. Paediatr. Acta 17: 395-410, 1962
- 48) Duve de C., Wattiaux R.:
Functions of lysosomes.
Ann. Rev. Physiol. 28: 435-492, 1966
- 49) Egan-Mitchell B., Fottrell P.F., Mc Nicholl B.:
Prolonged gluten tolerance in treated coeliac
disease.
In: Perspectives in coeliac disease 251-257
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 50) Emons D., Bohm E.R., Rotthauwe H.W.:
Ergebnisse einer Nachuntersuchung von Coeliakie-
Patienten.
Dtsch. Med. Wochenschr. 99: 1847-1853, 1975

- 51) Eterman K.P., Feltkamp T.E.W.:
A simple immunofluorescence technique for the demonstration of antibodies to wheat.
In: Perspectives in coeliac disease 199-205
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 52) Falchuk Z.M., Katz A.J.:
Organ culture model of gluten-sensitive enteropathy.
In: Perspectives in coeliac disease 65-72
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed
University Park Press, Baltimore, 1978
- 53) Forstner G.G., Sabesin S.M., Isselbacher K.J.:
Rat intestinal microvillus membranes.
Biochem. J. 106: 381-390, 1968
- 54) Ginsel L.A., Deams W.Th., Emeis J.J., Vio P.M.A.,
Gemund van J.J.:
Fine structure and silver-staining pattern of lysosomes-like bodies in absorptive cells of the small intestine in normal children and children with a lysosomal storage disease.
Virchows Arch. 13: 119-144, 1973
- 55) Gray G.M., Santiago N.A.:
Intestinal B-galactosidases. I. Separation and characterization of three enzymes in normal human intestine.
J.Clin. Invest. 48: 716-728, 1969
- 56) Gudmand-Hoyer, Asp N.-G., Möllmann K.-M.:
Disaccharidase activities in intestinal metaplasia-contribution of lysosomal and brush border enzymes.
Scand. J. Gastroenterol. 10: 653-656, 1975
- 57) Haex A.J.Ch.:
General introduction.
In: Coeliac disease 3-10
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed
University Park Press, Baltimore., 1977

- 58) Haeney M.R., Chapel H.M., Asquith P.:
Peripheral blood lymphocyte markers in coeliac
disease with regard to disease specificity.
In: Perspectives in coeliac disease 155-163
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 59) Harms K., Granditsch G., Rossipal E., Ludwig H.,
Polymenidis Z., Scholz S., Wank R., Albert E.D.:
HL-A in patients with coeliac disease and
their families.
In: Coeliac disease 215-227
Hekkens W.Th.J.M., Pena A.S. ed.
H.E. Stenfert Kroese B.V., Leiden, 1974
- 60) Harrison M., Walker-Smith J.A.:
Reinvestigation of lactose intolerant children:
lack of correlation between continuing lactose
intolerance and small intestinal morphology, di-
saccharidase activity, and lactose tolerance tests.
Gut 18: 48-52, 1977
- 61) Hekkens W.Th.J.M., Aarsen van den C.J., Gilliams J.P.,
Lems van Kan Ph., Bouma-Frölich G.:
 α -gliadin structure and degradation.
In: Coeliac disease 39-45
Hekkens W.Th.J.M., Pena A.S. ed.
H.E. Stenfert Kroese B.V., Leiden, 1974
- 62) Henriksson K.G., Hallert C., Walem A.:
Gluten-sensitive polymyositis and enteropathy.
Lancet 2: 317, 1976
- 63) Hers H.G.:
Inborn lysosomal diseases.
Gastroenterology 48: 625-633, 1965
- 64) Ho M.W., O'Brien J.S.:
Differential effect of chloride ions on β -galac-
tosidase isoenzymes: a method for separate assay.
Clin. Chim. Acta 32: 443-450. 1971
- 65) Hsia D.Y.Y., Makler M., Semenza G., Prader A.:
 β -galactosidase activity in human intestinal lactases.
Biochim. Biophys. Acta 113: 390-393, 1966

- 66) Hsu L., Tappel A.L.:
Lysosomal enzymes and mucopolysaccharides in the
gastrointestinal tract of the rat and pig.
Biochim. Biophys. Acta 101: 83-89, 1965
- 67) Huang S.-S., Bayless Th.M.:
Lactose intolerance in healthy children.
N. Engl. J. Med. 276: 1283-1287, 1967
- 68) Hübscher G., West G.R., Brindley D.N.:
Studies on the fractionation of mucosal homoge-
nates from the small intestine.
Biochim. J. 97: 629-642, 1965
- 69) Hudson D.A., Anderson C.M.:
A new experimental system for the study of the
pathogenesis of coeliac disease.
Lancet 180: 511-512, 1977
- 70) Hughes R.C., Jeanloz W.:
The extracellular glycosidases of *diplococcus*
pneumoniae. I. Purification and properties of a
neuraminidase and a β -galactosidase. Action on
the α_1 -acid glycoprotein of human plasma.
Biochemistry 3: 1535-1543, 1964
- 71) Hugon J.S., Borgers M.:
Fine structural localization of acid and alkaline
phosphatase activities in the absorbing cells of
the duodenum of rodents.
Histochemistry 12: 42-66, 1968
- 72) Hugon J.S., Borgers M.:
Fine structural localization of lysosomal enzymes
in the absorbing cells of the duodenal mucosa of
the mouse.
J. Cell. Biol. 33: 212-218, 1967
- 73) Hugon J.S., Borgers M.:
Fine structural localisation of three lysosomal
enzymes and nonspecific alkaline phosphatase in
the villus of the human duodenum.
Gastroenterology 55: 608-618, 1968

- 74) Isselbacher K.J., Senior J.R.:
The intestinal absorption of carbohydrate and rat.
Gastroenterology 46: 287-298, 1964
- 75) Jennings W., Rowland R., Hecker R., Gibson G.E.,
Fitch R.J., Reid D.P.:
The significance of lowered jejunal disacchaidase levels.
Aust. N. Z. J. Med.:6: 556-560, 1976
- 76) Jos J., Charbonnier L., Mougenot J.F., Mosse J.,
Rey J.:
Isolation and characterization of the toxic fraction of wheat gliadin in coeliac disease
In: Perspectives in coeliac disease 75-89
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 77) Karlson P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie
G.Thieme Verlag, Stuttgart, 1972
- 78) Kern F., Struthers J.E., Attwood W.L.:
Lactose intolerance as a cause of steatorrhea in an adult.
Gastroenterology 45: 477-487, 1963
- 79) Kowlessar O.D., Steisenger M.H.:
The role of gliadin in the pathogenesis of adult celiac disease.
Gastroenterology 44: 357-362, 1963
- 80) Kretchmer N.:
Memorial lecture: Lactose and lactase - a historical perspective.
Gastroenterology 61: 805-813, 1971
- 81) Lancaster-Smith M., Packer S., Kumar P.J.,
Harries J.T.:
Cellular infiltrate of the jejunum after re-introduction of dietary gluten in children with treated coeliac disease.
J. Clin. Pathol. 29: 587-591, 1976

- 82) Lassrich M.A.:
Die Erkrankungen des Magen-Darmtraktes
In: Kinderheilkunde 296-325
Harnack von G.-A. Erg.
Springer Verlag, Berlin, 1971
- 83) Leaback D.H., Walker P.G.:
The fluorimetric assay of N-acetyl- β -glucosaminidase.
Biochem. J. 78: 151-156, 1961
- 84) Lebenthal E., Antonowicz I., Shwachman H.:
The interrelationship of enterokinase and trypsin activities in intractable diarrhea of infancy, celiac disease, and intravenous alimentation.
Pediatrics 58, 587-594, 1975
- 85) Lebenthal E., Tsuboi K., Kretchmer N.:
Characterization of human intestinal lactase and hetero- β -galactosidases of infants and adults.
Gastroenterology 67: 1107-1113, 1974
- 86) Lehmann F.-G.:
New method for the isolation and crystallization of human liver alkaline phosphatase.
Digestion 12: 123-126, 1975
- 87) Lentze M., Schaub J., Harms K.:
A simple and rapid thin-layer chromatographic method for the assay of intestinal disaccharidases.
Clin. Chim. Acta 33: 301-307, 1971
- 88) Lojda Zdeněk:
Cytochemistry of enterocytes and of other cells in the mucous membrane of the small intestine.
Biomembranes 4: 43-110, 1965
- 89) Lorenz-Meyer H., Riecken E.O.:
Enzymologie der Dünndarmschleimhaut.
Med. Klin. 71: 7-17, 1976
- 90) Love A.H.G., Elmes M., Golden M.K., Mc Master D.:
Zinc deficiency and coeliac disease.
In: Perspectives in coeliac disease 335-342
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed
University Park Press, Baltimore, 1978

- 91) Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L.,
Randall R.J.:
Protein-measurement with the folin phenol reagent.
J. Biol. Chem. 193: 265-275, 1951
- 92) Lubos M.C., Gerrard J.W., Buchan D.J.:
Disaccharidase activities in milk-sensitive
and celiac patients.
J. Pediatr. 70: 325-331, 1967
- 93) Lücking Th.:
Intestinale Aktivität von Disaccharidasen und
alkalischer Phosphatase in Jejunumbiopsien bei
kindlichen Dünndarmerkrankungen.
Europ. J. Pediatr. 121: 263-277, 1976
- 94) Mc Nicholl B., Egan-Mitchell B., Stevens F.,
Keane R., Baker S., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F.:
Mucosal recovery in treated childhood celiac
disease (gluten-sensitive enteropathy).
J. Pediatr. 89: 418-424, 1976
- 95) Maffei H.V.L., Metz G.L., Jenkins D.J.A.:
Hydrogen breath test: adaptation of a simple
technique to infants and children.
Lancet 1:1110-1111, 1976
- 96) Mehnert H., Förster H.:
Stoffwechselkrankheiten.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1975
- 97) Miller D., Crane R.K.:
The digestive function of the epithelium of the
small intestine. II. Localization of disaccharide
hydrolysis in the isolated brush border portion of
intestinal epithelial cells.
Biochim. Biophys. Acta 52: 293-298, 1961
- 98) Mitchell J.D., Mitchell J., Peters T.J.:
Enzyme changes in human small bowel mucosa
during culture in vitro.
Gut 15: 805-811, 1974
- 99) Moog F.:
Developmental adaptations of alkaline phosphatases
in the small intestine.
Fed. Proc. 21: 51-56, 1962

- 100) Mortimer P.E., Stewart J.S., Norman A.P., Booth G.C.:
Follow-up study of coeliac disease.
Br. Med. J. 3: 7-9, 1968
- 101) Moxey P.C., Trier J.S.:
Structural features of the mucosa of human
small intestine.
Gastroenterology 68: A - 145/1002, 1975
- 102) Newcomer A.D., Mc Gill D.B.:
Distribution of disaccharidase activity in the
small bowel of normal and lactase-deficient
subjects.
Gastroenterology 51: 481-488, 1966
- 103) Niessen K.H., Brüggmann G., Schmidt K.:
Die Schwierigkeiten der Diagnostik eines klinisch-relevanten Disaccharidasen-Mangels.
Monatsschr. Kinderheilkd. 123: 734-739, 1975
- 104) Niessen K.H., Schmidt K., Brüggmann G.:
Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut bei
Säuglingen und Kindern.
Z. Gastroenterol. 6: 565-571, 1975
- 105) Nordström C., Dahlqvist A.:
Quantitative distribution of some enzymes along
the villi and crypts of human small intestine.
Scand. J. Gastroenterol. 8: 406-416, 1973
- 106) Nordström C., Koldovský O., Dahlqvist A.:
Localization of β -galactosidases and acid
phosphatase in the small intestinal wall comparison of adult and suckling rat.
J. Histochem. Cytochem. 17: 341-347, 1969
- 107) Novikoff A.B., Essner E.:
Cytolysosomes and mitochondrial degeneration.
J. Cell. Biol. 15: 140-146, 1962
- 108) Nusslé D., Bozic C., Cox J., Deleze G., Roulet M.,
Fete R., Megevand A.:
Non-coeliac gluten intolerance in infancy.
In: Perspectives in coeliac disease 277-286
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978

- 109) Ono K., Yokota R.:
Localization of alkaline phosphatase activity
of the small intestinal microvilli in various
vertebrates from mammalia to fishes.
Acta Histochem. 52: 23-34, 1975
- 110) Ono K.:
Alkaline phosphatase activity of the large
intestinal principal cells in postnatal de-
veloping rats.
Acta Histochem. 57: 312-319, 1976
- 111) Padykula H.A., Strauss E.W., Ladman A.J.,
Gardner F.H.:
A morphologic and histochemical analysis of the
human jejunal epithelium in nontropical sprue.
Gastroenterology 40: 735-765, 1961
- 112) Pena A.S., Hekkens W.Th.J.M., Cambier P.H.,
Daems W.Th., Haex A.J.Ch.:
Electronmicroscopy of cultered biopsy specimens
of patients with coeliac disease.
In: Coeliac disease 156-162
Hekkens W.Th.J.M., Pena A.S. ed.
H.E. Stenfert Kroese B.V., Leiden, 1974
- 113) Pena A.S., Mann D.L., Hague N.E., Heck J.A.,
Leeuwen van A., Rood van J.J., Strober W.:
B-cell alloantigens and the inheritance of
coeliac disease.
In: Perspectives in coeliac disease 131-133
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F., ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 114) Pergolizzi R., Lifshitz F., Teichberg S.,
Wapnir R.A.:
Interaction between dietary carbohydrates and
intestinal disaccharidases in experimental diarrhea.
Am. J. Clin. Nutr. 30: 482-489, 1977
- 115) Peternel W.W.:
Disaccharidase deficiency.
Med. Clin. North. Am. 52: 1355-1365, 1968

- 116) Peters T.J., Jones P.E., Jenkins W.J., Nicholson J.A.:
Analytical subcellular fractionation of jejunal
biopsy specimens from control subjects and with
coeliac disease.
In: Perspectives in coeliac disease 423- 434
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 117) Peters T.J., Müller M., Duve de C.:
Lysosomes of the arterial wall. I. Isolation and
subcellular fractionation of cells from normal
rabbit aorta.
J. Exp. Med. 136: 1117-1139, 1972
- 118) Peters T.J., Doe W.F., Heath J.R., Mitchell J.D.:
Lysosomal acid hydrolase activity in intestinal
biopsies from control subjects and patients with
coeliac disease.
Gut 14: 430, 1973
- 119) Peters T.J., Heath J.R., Wansbrough-Jones M.H.,
Doe W.F.:
Enzyme activities and properties of lysosomes
and brush borders in jejunal biopsies from control
subjects and patients with coeliac disease.
Clin. Sci. Mol. Med. 48: 259-267, 1975
- 120) Phelan J.J., Stevens F.M., Cleere W.F.,
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F.:
The detoxification of gliadin by the enzymic
cleavage of a side-chain substituent.
In: Perspectives in coeliac disease 33- 39
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 121) Piper W.:
Innere Medizin.
Springer Verlag, Berlin, 1974
- 122) Plotkin G.R., Isselbacher K.J.:
Secondary disaccharidase deficiency in adult
celiac disease (nontropical sprue) and other
malabsorption states.
New Engl. J. Med. 271: 1033-1037, 1964

- 123) Portier M., Dallaire L., Melancon S.B.:
Occurrence and properties of fetal intestinal
glycosidases (disaccharidases) in human amni-
otic fluid.
Biol. Neonate 27: 141-152, 1975
- 124) Rawcliffe P.M., Anand B.S., Offord R.E.,
Piris J., Truelove S.C.:
A skin test for coeliac disease.
In: Perspectives in coeliac disease 347-349
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 125) Reaven E.P., Reaven G.M.:
Distribution and content of microtubules in
relation to the transport of lipid.
J. Cell. Biol. 75: 559-572, 1977
- 126) Riecken E.O.:
Aktiver Transport an der Darmmucosa.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81: 764-775, 1975
- 127) Riecken E.O.:
Vergleichende biopsische Untersuchungen zur
formalen Pathogenese der Dünndarmschleimhaut-
veränderungen bei der einheimischen Sprue.
I. Lupenmikroskopische, histologische, morpho-
metrische und zellkinetische Befunde.
Klin. Wochenschr. 48: 1216-1225, 1970
- 128) Riecken E.O., Martini G.A.:
Die Klassifizierung pathologischer Dünndarm-
schleimhautbildner.
Dtsch. Med. Wochenschr. 98: 998-1004, 1973
- 129) Riecken E.O., Stewart J.S., Booth C.C., Pearse A.G.E.:
A histochemical study on the role of lysosomal
enzymes in idiopathic steatorrhoea before and
during a glutenfree diet.
Gut 7: 317-332, 1966

- 130) Risdon R.A., Meinhard E.A., Wadbrook D.G.,
Keeling J.W.:
Small intestinal biopsy in childhood coeliac
disease.
Postgrad. Med. J. 51: 716-721, 1975
- 131) Robinson D.:
The fluorimetric determination of B-glucosidase:
its occurrence in the tissues of animals, including insects.
Biochem. J. 63: 39-44, 1956
- 132) Rosekrans P.C.M., Peña A.S., Hekkens W.Th.J.M.,
Vries R.R.P., Haex A.J.Ch.:
Coeliac disease. A family study in the Netherlands.
In: Perspectives in coeliac disease 147-153
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 133) Rotthauwe H.W., Rittner Ch., Waiyawuth V.,
Becker M.:
HL-A-Histokompatibilitätsantigene bei Kindern
mit Coeliakie.
Dtsch. Med. Wochenschr. 101: 849-854, 1976
- 134) Rubin W., Ross L.L., Sleisenger M.H., Weser E.:
An electron microscopic study of adult celiac
disease.
Lab. Invest. 15: 1720-1747, 1966
- 135) Rubin W.:
Celiac disease.
Am. J. Clin. Nutr. 24: 91-111, 1971
- 136) Rubin C.E., Dobbins W.:
Peroral biopsy of the small intestine.
Gastroenterology 19: 676- 697, 1965
- 137) Sachs L.:
Angewandte Statistik.
Springer Verlag, Berlin, 1974

- 138) Saifer A., Amorosa J., Gerle G.:
Urinary hexosaminidase analysis for the identification of Tay-Sachs genotypes.
Clin. Chim. Acta 67: 315-319, 1976
- 139) Sato M., Yamashina I.:
Intracellular distribution of B-galactosidases in mucosal cells from dog small intestine.
Biochim. Biophys. Acta 397: 179-187, 1975
- 140) Sawant P.L., Shibko S., Kumta U.S., Tappel A.L.:
Isolation of reat-liver lysosomes and their general properties.
Biochim. Biophys. Acta 85: 82-92, 1964
- 141) Schettler G.:
Innere Medizin Bd. II
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1972
- 142) Schmidt U., Dubach U.C.:
Alkaline phosphatase: a marker enzyme for brush border membranes.
Experientia 28: 385, 1972
- 143) Schmitz J., Jos J., Rey J.:
Transient mucosal atrophy in confirmed coeliac disease.
In: Perspectives in coeliac disease 259-266
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 144) Schröter W.:
Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels.
In: Kinderheilkunde 85-91
Harnack von G.-A. Hrg.
Springer Verlag, Berlin, 1971
- 145) Scott B.B., Scott D.G., Losowsky M.S.:
Antigen-antibody reactions in untreated coeliac mucosa.
In: Perspectives in coeliac disease 195-197
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978

- 146) Scott B.B., Fairman M.J., Toothill C.,
Losowsky M.S.:
The expression of enzyme activity of biopsy
tissue from the small intestine..
Digestion 15: 182-187, 1977
- 147) Semenza G., Auricchio S., Rubino A.:
Multiplicity of human intestinal disaccharidase.
I. Chromatographic separation of maltases and
of two lactases.
Biochim. Biophys. Acta 96: 487-497, 1965
- 148) Shiner M.:
Cell distribution in the jejunal mucosa in
coeliac disease.
In: Coeliac disease 121-135
Hekkens W.Th.J.M., Pena A.S. ed.
H.E. Stenfert Kroese B.V., Leiden, 1974
- 149) Shmerling D.H., Auricchio S., Rubino A.,
Hadorn B., Prader A.:
Der sekundäre Mangel an intestinaler Disaccharida-
seaktivität bei der Coeliakie. Quantitative Bestim-
mung der Enzymaktivität und klinische Beurteilung.
Helv. Paediatr. Acta 19: 507-527, 1964
- 150) Shnitka Th.K.:
Enzymatic histochemistry of gastrointestinal
mucous membrane.
Fed. Proc. 19: 897-904, 1960
- 151) Sinaasappel M., Kekkens W.Th.J.M.:
Alterations of the jejunal mucosa after short
term instillation of gliadin fractions in
children with coeliac disease.
In: Perspectives in coeliac disease 287-293
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 152) Soule J.-C., Neale G., Peters T.J.:
Functional and biochemical evidence of damage to
enterocytes induced by triparanol: role of lyso-
somes and the effect of a gluten-free diet.
Clin. Sci. Mol. Med. 51: 19-25, 1976

- 153) Sterchi E.E., Woodley J.F.:
Peptidases of the human untestinal brush border
membrane.
In: Perspectives in coeliac disease 437-449
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 154) Stern M., Fischer K., Grüttner R.:
Immunofluorescent gliadin antibodies in child-
hood coeliac disease.
In: Perspectives in coeliac disease 207- 215
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 155) Strober W.:
An immunological theory of gluten-sensitive
enteropathy.
In: Perspectives in coeliac disease 169-182
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 156) Strober W., Falchuk Z.M., Rogentine G.N.,
Nelson D.L., Klaeveman H.L.:
The pathogenesis of gluten-sensitive enteropathy.
Ann. Intern. Med. 83: 242-256, 1975
- 157) Srivastava S.K., Beutler E.:
Studies on human B-D-N-acetyl-hexosaminidase.
III. Biochemical genetics of Tay-Sachs and Sand-
hoff's disease.
J. Biol. Chem. 249: 2054-2057, 1974
- 158) Sunshine P., Kretchmer N.:
Diarrhea and deficiency of intestinal disaccharidases.
Am. Pediatr. Soc. 63: 844-849, 1963
- 159) Swaminathan N., Mathan V.I., Baker S.J.,
Radhakrishnan A.N.:
Disaccharidase levels in jejunal biopsy specimens
from american and south indian control subjects
and patients with tropical sprue.
Clin. Chim. Acta 30: 707-712, 1970

- 160) Swallow D.M., Evans L., Saha N., Harris H.:
Characterization and tissue distribution of N-acetyl hexosaminidase C: suggestive evidence for a separate hexosaminidase locus.
Ann. Hum. Genet. 40: 55-56, 1976
- 161) Tandt den W.R., Vio P.M.A.:
Intestinal biopsy in lysosomal storage disease.
Lancet 2: 1149, 1974
- 162) Tomino S., Meisler M.:
Biochemical and immunological studies of purified mouse B-galactosidase.
J. Biol. Chem. 250: 7752-7758, 1975
- 163) Tongeren von J.H.M., Cluysenaar O.J.J., Schillings P.H.M.:
Refractory sprue.
In: Perspectives in coeliac disease 323-329
Mc Nicholl B., Mc Carthy C.F., Fottrell P.F. ed.
University Park Press, Baltimore, 1978
- 164) Townley R.R.W., Melb B.S., Khaw K.T., Shwachman H.:
Quantitative assay of disaccharidase activities of small intestinal mucosal biopsy specimens in infancy and childhood.
Pediatrics 36: 911-921, 1965
- 165) Townley R.R.W.:
Disaccharidase deficiency in infancy and childhood.
Pediatrics 38: 127-141, 1966
- 166) Townley R.R.W., Cass M.H., Anderson Ch.M.:
Small intestinal mucosal pattern of coeliac disease and idiopathic steatorrhoea seen in other situations.
Gut 5: 51-55, 1964
- 167) Trier J.S., Rubin C.E.:
Electron microscopy of small intestine: a review.
Gastroenterology 49: 574-603, 1965
- 168) Turk D.E.:
Intestinal parasitism and nutrient absorption.
Fed. Proc. 33: 106-111, 1974

- 169) Welsh J.D., Zschiesche O.M., Anderson J.,
Walker A.:
Intestinal disaccharidase activity in celiac
sprue (gluten-sensitive enteropathy).
Arch. Intern. Med. 123: 33-38, 1969
- 170: Zoppi G., Hadorn B., Gitzelmann R., Kistler H.,
Prader A.:
Intestinal β -galactosidase activities in malab-
sorption syndromes.
Gastroenterology 50: 557-561, 1966

Zusammenfassung

Nach den Kriterien der European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) ist die Diagnose der Zöliakie mit der Erfüllung der folgenden Bedingungen - totale Zottenatrophie, Wiederherstellung der Mukosastruktur nach glutenfreier Ernährung, morphologische Verschlechterung nach Glutenbelastung - langwierig und nicht in allen Fällen zu stellen.

Eine Möglichkeit, zu einer eindeutigen Diagnose zu kommen, schien uns durch die Beobachtung von PETERS (116,118) gegeben, welcher morphologische Veränderungen in den Lysosomen zöliakiekranker Kinder feststellte.

Wir verglichen daraufhin die Aktivitäten von sauren, lysosomalen Enzymen (N-Acetyl- β -Glucosaminidase, α - und β -Glucosidase, α - und β -Galactosidase, Saure Phosphatase) und zusätzlich der Alkalischen Phosphatase sowie Disaccharidasen (Maltase, Isomaltase, Saccharase, Lactase) aus Dünndarmbiopsien gesunder mit denen zöliakiekranker Kinder, bzw. Aktivitäten aus spezifisch morphologisch verändertem mit solchen aus unverändertem Gewebe.

Aus unseren Ergebnissen läßt sich jedoch kein fester Zusammenhang zwischen Stadium der Erkrankung, bzw. zwischen histologischem Befund und Enzymaktivitäten erkennen, die Signifikanzen zeigen unregelmäßige Verteilung.

Allgemein deutlich ist die Erniedrigung der α -Glucosidase bei entzündlich veränderter Schleimhaut und Zottenatrophie gegenüber unverändertem Gewebe. Genauso verhält es sich mit der Alkalischen Phosphatase, die vor allem bei der Zottenatrophie stark abfällt. Eine mit der Verschlechterung des Schleimhautbefundes eher ansteigende Tendenz zeigt dagegen die α -Galactosidase, weniger deutlich die β -Galactosidase.

Bei der Untersuchung von Biopsien bereits behandelter zöliakiekranker Kinder mit solchen von gesunden Kindern

mit auffälliger Dünndarmschleimhaut zeigt sich bei jenen eine signifikante Aktivitätsabnahme der α -Glucosidase, β -Glucosidase, Sauren Phosphatase, Saccharase und Lactase, außerdem eine signifikante Zunahme der α -Galactosidase.

Beim Vergleich der Enzyme unbehandelter Zöliakiekranker mit denen gesunder Probanden findet sich bei jenen eine signifikante Erniedrigung der α -Glucosidase-, Maltase-, Isomaltase-, Saccharase- und Lactaseaktivität sowie ein signifikanter Aktivitätsanstieg der α -Galactosidase.

Teil dieser Arbeit war schließlich auch die Untersuchung zöliakiekranker, bereits durch Diät behandelter Kinder vor und nach einer 4-wöchigen Belastung mit 20 g Gliadin pro Tag.

Es kam nach der Belastung zur signifikanten Aktivitätsabnahme der N-Acetyl- β -Glucosaminidase und Alkalischen Phosphatase, dagegen zu deutlichem Anstieg der β -Galactosidase- und Lactase-, auch zur geringen Steigerung der α -Glucosidase-Aktivität.

9. Lebenslauf

Name: Schneider, Elisabeth Christine, geb. Buchholz
Geburtsdatum: 14.9.52
Geburtsort: Aschaffenburg (Bayern)
Eltern: Hubert Buchholz und Elfriede Buchholz, geb. Frey
Geschwister: eine Schwester
Familienstand: verheiratet seit 23.6.78 mit
Dr. Schneider, Johann
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung

Volksschule: 1958 bis 1961 in Aschaffenburg,
1961 bis 1962 in Oberstdorf
Gymnasium: 1962 bis 1971 in Oberstdorf,
1971 Abitur

Medizinstudium

Beginn: Wintersemester 71/72 an der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Naturwissenschaftliche Vorprüfung: 6.10.72

Ärztliche Vorprüfung: 30.4.74

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 15.4.75

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 19.4.77

Praktisches Jahr: 1.4.77 bis 31.3.78

Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 9.5.78

Approbation als Arzt: 12.6.78

Ärztliche Tätigkeit:

seit 24.7.78 Assistenzärztin an der Chirurgischen
Abteilung des Kreiskrankenhauses Freising,
Chefarzt Dr. M. Dannegger

